Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Die Therapie der Endometriose

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS GOTTORF
aus Kiel

1983

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Die Therapie der Endometriose

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS GOTTORF
aus Kiel

1983

UNIV. LEIDEN BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. A. E. Schindler
2. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Kunz

gedruckt bei H.- J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

An dieser Stelle gebührt herzlicher Dank Herrn Professor Dr. A. E. Schindler für die Überlassung des Themas und die stets rasche und gründliche Beratung.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung und Fragestellung	1
	Definition der Endometriose	1
	Theorien der Pathogenese	1
	Häufigkeit	2
	Altersverteilung	3
	Symptomatik	3
	Lokalisation	4
	Diagnose	5
	Therapie	5
	Operative Behandlung	5
	Pharmakotherapie	6
	Fragestellung, Exkurs: Endometriose-Klassifikationen	10
II.	Material und Methoden	13
	Darstellung des Patientengutes	13
	Erhebungsheft, vereinfacht	16
	Aufbau der Datensammlung	28
III.	Eigene Untersuchungen	31
	Radikale chirurgische Therapie	31
	Konservative Operationen mit Erhalt der vegetativen Funktion	38
	Konservative Operationen mit Erhalt der generativen Funktion	44
	Operation und konsekutive Gestagentherapie	54
	Operation und konsekutive Danazoltherapie	70
IV.	Diskussion	90
	Radikale chirurgische Therapie	90
	Alter der Patientinnen	90
	Schweregrad	91
	Rezidive	91

Seite

Konservative Operationen mit Erhalt der vegetativen Funktion 92
Alter der Patientinnen 92
Schweregrad 92
Rezidive 92
Konservative Operationen mit Erhalt der generativen Funktion 94
Alter der Patientinnen 94
Schweregrad 94
Rezidive 94
Postoperative Fertilität 97
Operation und konsekutive Gestagentherapie 103
Alter der Patientinnen 103
Schweregrad 103
Operatives Vorgehen 103
Beginn der Medikation 103
Dosierung 104
Rhythmus der Medikation 105
Therapiedauer 105
Wirkung auf die Endometriose 107
Nebenwirkungen 110
Zyklus und Fertilität nach Therapie 113
Rezidive 115
Operation und konsekutive Danazoltherapie 118
Alter der Patientinnen 118
Schweregrad 118
Operatives Vorgehen 118
Beginn der Medikation 121
Dosierung 121
Therapiedauer 124
Wirkung des Danazol auf die Endometriose 125
Blutungen 133
Nebenwirkungen 134
Zyklus und Fertilität nach Therapie 140
Rezidive 146

Seite

Vergleich der Behandlungsverfahren und Schlußfolgerungen für die Indikationsstellung 151

Radikale Operation und Operation mit alleinigem Erhalt der vegetativen Funktion 151

Konservative Therapieformen in der Literatur 152

Konservative Therapieformen im Krankengut der UFK Tübingen 154

Vergleich der Kollektive 154

Wirkung auf die Endometriose bei Operation und konsekutiver Pharmakotherapie 155

Beschwerderezidive nach Pharmakotherapie 157

Nebenwirkungen der Pharmakotherapie 158

Fertilität nach Therapie 159

Operativ gesicherte Endometrioserezidive nach Therapie 159

Schlußfolgerungen für die Indikationsstellung unterschiedlicher konservativer Therapieformen 160

Alleinige Operation versus Operation plus Pharmakotherapie 161

Danazol versus Gestagene 161

V. Zusammenfassung 162

VI. Literaturverzeichnis 166

VII. Kasuistischer Anhang 191

Lebenslauf 204

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Definition der Endometriose

Der Begriff für das zumindest seit 1860 (147) bekannte pathologisch-anatomische Bild stammt von Sampson, J.A. (1921). Philipp, E. et al. (1939) sahen das Charakteristische der Erkrankung darin, daß Uterusschleimhaut an einer Stelle angetroffen wird, wo sie nicht hingehört. Entsprechend der Lokalisation der Epithelheterotopie kann eine Endometriosis genitalis interna uteri et tubae von einer Endometriosis genitalis externa und von einer Endometriosis extragenitalis unterschieden werden (86).

Theorien der Pathogenese

In der Geschichte der Endometrioseforschung wurden verschiedene Theorien der Pathogenese entwickelt (112, 168). Semm, K. (1979) faßt die Theorien in entwicklungsgeschichtlicher Reihenfolge zusammen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Theorien der Endometriose-Entstehung

I.	Urnierentheorie (embryonale Keime)	Recklinghausen, F.v. (1896), Gebhard (1899)
II.	Serosa-Epithel-Aberrations-Therapie (persistierendes Zölom-Epithel)	Iwanoff, N.F. (1898), Meyer, R. (1919)
III.	Invasionstheorie (Myohyperplasie)	Cullen, T.S. (1908), Sampson, J.A. (1921)
IV.	Lymphogene-Metastasen-Theorie	Halban, J. (1924), Javert, C.T. (1951, 1952)
V.	Implantationstheorie (Verschleppung)	Sampson, J.A. (1921)

nach Semm, K. (1979), modifiziert.

Keine dieser Theorien besitzt Anspruch auf absolute Gültigkeit. Die Verschleppung und Implantation lebensfähiger Endometriumfragmente kann als bewiesen gelten (174). Bezüglich der Histogenese hat sich eine einheitliche Betrachtungsweise durchgesetzt. Demnach ist der alleinige Ursprungsort des ektopen Endometriums die Schleimhaut des Corpus uteri. So gibt es keine Endometriose bei Frauen, bei denen das Endometrium infolge einer Uterusmißbildung fehlt ("keine Endometriose ohne Endometrium") (59).
Am häufigsten wird die Ausbreitung per continuitatem in das Myometrium, Tube und Zervix (35, 123) und kanalikulär durch retrograde Menstruation durch die Tuben (151) zu erklären sein.

Häufigkeit

Angaben über die Häufigkeit der Endometriose bei gynäkologischen Bauchoperationen schwanken zwischen 1,8% und 36%. Eine Zusammenstellung von Literaturangaben der Fünfziger und Sechziger Jahre findet sich bei Richter, K. (1973). In der von ihnen überblickten Literatur errechnen Richter, K. et al. (1980) eine mittlere Endometriosefrequenz von 6 bis 8%. Im eigenen Krankengut fanden Richter, K. et al. (1980) eine Endometrioseinzidenz von 5,3% bei 8684 Operationen mit Eröffnung der Bauchhöhle. Semm, K. (1981) berichtet über 24% Endometriosefälle von 8132 Laparoskopien. An der Mayoklinik wurden unter 1000 Laparotomien bei 36% der Patientinnen Endometriosen histologisch diagnostiziert (186).

Die stark streuenden Zahlen reflektieren unterschiedliches Krankengut, verschiedene Untersuchungsart, unterschiedliche Kompetenz des Untersuchers und andere für die medizinische Statistik relevante Faktoren.
Während der letzten dreißig Jahre haben verschiedene Autoren über eine Zunahme der Endometriosefrequenz berichtet (73, 80, 157, 176). Richter, K. et al. (1980) führen diese Beobachtungen eher auf eine bessere diagnostische Erfassung zurück. Ihre Erfahrungen belegen eine Abnahme der Häu-

figkeit.

Altersverteilung

Die Alterskurve der von Richter, K. et al. (1980) beobachteten 459 Patientinnen mit Endometriosis externa bildet einen auch von Turunen, A. et al. (1961) beschriebenen Doppelgipfel, der auf eine ungleichmäßige Zusammensetzung des Kollektivs schließen läßt.
In die Augen springende Unterschiede veranlaßten verschiedene Untersucher, das uneinheitliche Endometriosekollektiv in ältere und jüngere Gruppen (71, 72, 85) oder nach anderen Gesichtspunkten in signifikante und nicht signifikante (85, 130) oder in symptomatische und asymptomatische (171) zu unterscheiden.
Richter, K. (1973), Richter, K. et al. (1980) unterscheidet mit seinem Doktoranden Sandvoss, G. (1970) in Endometriosen, die einen Hauptbefund, die einen gleichrangigen Befund und solche, die einen Nebenbefund darstellen.

Symptomatik

Als klassische Beschwerden gelten u.a. Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Sterilität (69).
Winzige Herde können heftige Schmerzen hervorrufen, ausgedehnte Endometriosen aber stumm verlaufen (16, 23, 69, 76, 91, 107, 117, 140). Blutet nämlich das proliferierte und transformierte ektope Endometrium innerhalb des Ovars oder eines anderen darauf kaum reagierenden Organs, werden selbst große Teerzysten nicht wahrgenommen (118, 140). Bildet sich dagegen etwa im subserösen Raum um einen geweblich aktiven Herd eine derbe Kapsel aus, engt sie diesen schmerzhaft ein (91, 134, 140, 169). So wird verständlich, daß annähernd 30% aller Endometriosen keinerlei Schmerzen verursachen sollen (117, 134).
Kistner, R.W. (1975) schätzt die Sterilitätsinzidenz bei Endometriosepatientinnen auf 30 - 40%. Auch die Frequenz der

Spontanaborte in der Vorgeschichte wurde bei sekundären Sterilitäten erhöht gefunden (122, 144).
Beteiligung der Tuben und Ovarien mit peritubaren und periovariellen Adhäsionen behindert Aufnahme und Transport des Ovum (69, 92, 108, 158). Ungeklärt ist, welchen fertilitätsmindernden Einfluß kleine endometriotische Läsionen ausüben können, die Tuben und Ovarien nicht involvieren und die Anatomie der Genitalorgane nicht verändern (1, 23, 56, 69, 129). In letzter Zeit ist eine Prostaglandinsynthese des ektopen Endometriums als Mediator für eine Tubendysfunktion diskutiert worden (45, 69).

Lokalisation

Als umfangreichste klinische Statistik sei diejenige von Masson, J.C. (1945) angeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Lokalisation der Endometriose

Lokalisation (n=2686 Pat.)	Zahl, absolut	Zahl, prozentual
Uterus	1852	68%
Ovar	904	33%
Pelvines Peritoneum	511	19%
Sigmoid und Rektum	360	13%
Tuben	200	7%
Ligamente des Uterus	192	7%
Septum rectovaginale	67	3%
Blase und Blasenperitoneum	62	2%
Zervix	45	2%
Vaginalwand	44	2%
Bauchwand	37	1%
Dünndarm	35	1%

nach Masson, J.C. (1945), modifiziert.

Die Häufigkeit aller übrigen Lokalisationen lag unter 1%. Bei den 2686 Fällen wurden 4365 Lokalisationen beschrieben.

Diagnose

"The diagnosis may be suggested by the history, corroborated by the pelvic examination, and verified by culdoscopy, biopsy, and laparoscopy" (Kistner, R.W. (1975)).

Therapie

Als Behandlungsverfahren stehen grundsätzlich Operation und Pharmakotherapie zur Verfügung, je einzeln oder kombiniert. Die vorgeordnete Stellung der operativen Therapie ergibt sich aus dem Umstand, daß allein schon die sichere (d.h. histologische) Diagnosestellung mit einem operativen Eingriff verbunden ist.

Operative Behandlung

Für die Ausdehnung des operativen Vorgehens sind das Alter der Patientin, Kinderwunsch, Schweregrad der Erkrankung und andere Faktoren maßgebend. Die Notwendigkeit eines streng individualisierenden Vorgehens wird immer wieder betont. Der Begriff des konservativen Operierens wird uneinheitlich gebraucht. Die einen verstehen darunter die anatomische Bewahrung der Fertilität (69, 126, 176), die anderen die alleinige Erhaltung von Ovarialgewebe (117, 129, 139, 157, 162).

Ranney, B. (1970) folgend werden in dieser Arbeit Operationen mit Erhalt von Ovarialgewebe unter dem Begriff "konservative Operationen mit Erhalt der vegetativen Funktion" den "konservativen Operationen mit Erhalt der generativen Funktion" gegenübergestellt.
Radikal bezeichnet demnach die operative Kastration.

Pharmakotherapie

Diese Behandlungsform basiert auf der hormonalen Ansprechbarkeit des ektopen Endometriums.
Die konsequente Durchführung einer Hormontherapie erstreckt sich über mehrere Monate bis Jahre. Es wird deshalb immer wieder gefordert, daß dem Beginn einer solch eingreifenden Therapie die histologische Sicherstellung der Diagnose vorausgehen soll.
Die hormonale Reaktionsfähigkeit der Epithelheterotopie ist experimentell wenig untersucht. Die klinische Beobachtung, daß die Erkrankung vor der Menarche und nach der Menopause selten auftritt, läßt aber den Schluß zu, daß das Wachstum der Implantate entscheidend durch die Sexualhormone beeinflußt wird.
Es ist bekannt, daß normotopes wie ektopes Endometrium östrogene, androgene und gestagene Hormonrezeptoren trägt (173). Die Reaktionsmuster der Implantate auf Hormone dürften denen der Corpusschleimhaut ähnlich sein. Über Reaktionen des uterinen Endometriums liegen folgende Beobachtungen vor: Alleinige Östrogenzufuhr führt dosisabhängig zur Hyperplasie (182). Gestagenzufuhr führt zusammen mit Östrogenen zur dezidualen Reaktion, ohne Östrogene zur Atrophie (92).
DiZerega, G.S. et al. (1980) beobachteten die hormonale Ansprechbarkeit peritonealer Endometrioseherde bei kastrierten Affen. Alleinige Östrogenzufuhr förderte das Wachstum der Implantate. Ein hypo-östrogen, hypo-gestagener Status führte zur Atrophie. Alleinige Gestagenzufuhr wirkte sich erstaunlicherweise ebenfalls wachstumsfördernd aus.

Eingeleitet wurde die Hormontherapie der Endometriose 1940 mit der Anwendung von Androgenen (135). Die Behandlung mit Östrogenen geht auf Karnaky, K.J. (1948) zurück. Beide Methoden wurden - hauptsächlich wegen der Nebenwirkungen - bald verlassen (135). So kam es unter Androgentherapie zu Virilisierungserscheinungen. Unter Östrogentherapie waren Dauer- und Abbruchblutungen massiver Stärke der Anlaß zur

Aufgabe dieser Therapieform.
Therapieformen mit Hilfe von Gestagenen gehen von epidemiologischen Untersuchungen aus, nach denen unter den Endometriosepatientinnen kinderlose und spät in die Ehe tretende Frauen überwiegen (106), woraus der Schluß gezogen wurde, daß die Schwangerschaft einen günstigen Einfluß auf die Endometriose ausübe. Neuere Arbeiten berichten über eine verminderte Rezidivrate bzw. eine verlängerte Remissionszeit bei den Frauen, die im Anschluß an eine konservative Endometriosetherapie konzipierten (43, 64, 144, 153). Ein dauerhafter Heilwert der Schwangerschaft bei Endometriose wird jedoch oft angezweifelt (3, 26, 104, 141, 162).

Eine brauchbare Gestagentherapie steht seit 1954 zur Verfügung, seitdem es gelang, oral wirksame Gestagene herzustellen.
Die Gestagene hemmen über einen negativen Rückkopplungsmechanismus die hypophysäre Gonadotropinsekretion und unterdrücken damit die Follikelreifung und Ovulation. Die hormonale Stimulation der Ovarien auf die Endometriose bleibt aus.
Darüberhinaus soll eine deziduaähnliche Umwandlung der Endometrioseherde mit nachfolgender bindegewebiger Induration und Atrophie erfolgen. Solche Beobachtungen wurden von Ferin, J. (1962), Soiva, K. et al. (1964) gemacht. Von Kistner, R.W. (1958) wurde zur Behandlung die Erzeugung einer artifiziellen Scheinschwangerschaft durch Verabreichung ansteigender Dosen von Östrogen-Gestagenpräparaten empfohlen (sogenannte Bostoner Methode). Als Handelspräparat wird vielfach Enovid (Norethinodrel und Mestranol) angewandt.
In Deutschland wurden besonders Norethisteronacetatpräparate unter Zusatz von Äthinylöstradiol eingesetzt (Primosiston ^{R}, Anovlar ^{R}) (82).
Nebenwirkungen treten bei den Kombinationspräparaten häufig auf und ähneln den Begleiterscheinungen einer natürlichen Gravidität (135).
In Anlehnung an die Bostoner Methode entwickelte sich des-

halb zunächst die Behandlung mit steigenden Gestagen-Dosen ohne Östrogenzusatz (19, 99, 114, 163). Später wurde besonders in Europa aufgrund der Untersuchungsergebnisse von Ferin, J. (1962), daß die kontinuierliche Gabe konstanter Gestagen-Dosen zu einer hypo-östrogenen Amenorrhoe führe, die relativ niedrig dosierte Gestagen-Langzeittherapie propagiert (96, 136, 137). Zwei Präparate werden hauptsächlich verwandt: Norethisteronacetat (Primolut-Nor ^{R}) und Lynestrenol (Orgametril ^{R}).

Danazol, ein Isoxazolderivat des 17-α-Äthinyl-Testosteron (Ethisteron), wurde 1963 synthetisiert (102). Erstmals berichteten Greenblatt, R.B. et al. (1971) über den Einsatz von Danazol bei der Endometriosetherapie.
Das synthetische Steroid wurde vereinfachend als antigonadotropes Agens mit mäßiger androgener Partialwirkung, die Induktion einer hypo-östrogen, hypo-gestagenen Amenorrhoe bei menstruierenden Frauen als Pseudopostmenopause charakterisiert (42). Die Pharmakodynamik erwies sich jedoch als recht komplex und ist bisher unvollständig aufgeklärt.

Pharmakodynamik der Metabolite

Der Stoffwechsel des Danazol (Winobanin ^{R}) umfaßt annähernd sechzig Reaktionsprodukte (37). Nach Ansicht einiger Autoren haben die fünf bisher identifizierten Metabolite keine hormonale Aktivität (40, 148). Barbieri, R.L. et al. (1981) weisen dagegen auf die gestagene und androgene Potenz des Ethisteron hin (38), das ein Abbauprodukt des Danazol ist (37, 148).

Wirkung auf das hypothalamo-adenohypophysäre System

Danazol senkt den Serumspiegel von FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) bei kastrierten Ratten (47, 119, 161, 179) und Affen (7). Ein gleicher Effekt wurde bei der Applikation von Danazol an Frauen in der Postmenopause beobachtet (51, 52).

Bei Individuen mit intakter Gonadenfunktion ist die Reaktion andersartig. Nach einer Literaturübersicht über zehn Arbeiten bei Barbieri, R.L. et al. (1981) ließ sich bei Frauen in der Prämenopause und Männern unter Danazol keine signifikante Veränderung der basalen Gonadotropinsekretion nachweisen. Im Gegensatz dazu reduzieren kombinierte Östrogen-Gestagenpräparate die basalen Gonadotropinspiegel signifikant (156).
Danazol supprimiert jedoch den zyklischen FSH- und LH-Gipfel bei Verabreichung in Dosen von mindestens 200 mg/die (34, 97, 180). Der Mechanismus dieser Wirkung ist experimentell ungeklärt (10).

Reaktion mit Hormonrezeptoren

Danazol besetzt Androgenrezeptoren in der Prostata (11), im Uterus (29) und im Gehirn (9) bei der Ratte. Der Androgenrezeptor-Danazol-Komplex kann in den Zellkern wandern (29). Diese Berichte korrelieren mit der bei kastrierten männlichen Ratten beobachteten androgenen Aktivität des Danazol (44, 124) ebenso wie mit der beim Menschen beschriebenen androgenen Partialwirkung (127, 167).
Danazol besetzt ebenfalls Gestagenrezeptoren im Uterus (11, 29, 172) und im Gehirn (9) bei der Ratte. Der Gestagenrezeptor-Danazol-Komplex wandert nur sehr langsam in den Zellkern (172) und regt die RNA-Synthese nicht an (172).
Im Tierversuch zur Bestimmung der fraglichen Gestagenwirkung wurden von mehreren Untersuchern Kaninchen vor der Geschlechtsreife verwendet. Vor der Danazolapplikation wurde das Endometrium durch Östrogenzufuhr in eine Proliferation überführt. Anschließend wurde die Endometriumhistologie gewonnen und auf eine sekretorische Transformation überprüft. Die Beobachtungen verschiedener Autoren sind kontrovers. Potts, G.O. et al. (1974) konnten keinen Gestageneffekt nachweisen, Dmowski, W.P. et al. (1971) beschrieben eine atypische Gestagenwirkung. Andere Untersucher fanden, daß Danazol die sekretorische Transformation durch

zusätzlich zugeführte Gestagene verhindern kann (190). Schließlich sei noch auf die bereits erwähnte gestagene Aktivität des Metaboliten Ethisteron hingewiesen (10, 38).

Danazol reagiert nicht mit Östrogenrezeptoren im Endometrium des Menschen (188), im Uterus (11, 29) oder im Gehirn (9) bei der Ratte. Diese Berichte korrelieren mit der Beobachtung, daß Danazol im Tierversuch keinen östrogenen Effekt aufweist (44, 124).

Hemmung der Steroidsynthese

In vitro hemmt Danazol mehrere Enzyme der Steroidsynthese kompetetiv (10).

Wirkung auf die biologische Halbwertszeit der Hormone

Danazol soll den Gestagenabbau beschleunigen (9).

Wirkung des Danazol auf die Endometriose

Eine günstigenfalls eintretende Atrophie von normotopen wie ektopen Endometrium kann zusammenfassend so erklärt werden (10):

1) Durch Induktion einer hypo-östrogen, hypo-gestagenen Amenorrhoe bei Angriffspunkten auf hypothalamo-hypophysärer sowie ovarieller Ebene.
2) Durch direkte androgene und fragliche antigestagene Wirkung auf das Endometrium.

Fragestellung
Exkurs: Endometriose-Klassifikationen

Die Vielzahl der Veröffentlichungen zeugt von der Konkurrenz der konservativen Therapieverfahren.
Mehrfach wurde auf die sich gleichenden Rezidivraten nach alleiniger konservativer Operation, nach Behandlung mit Östrogen-Gestagenpräparaten und nach Danazol hingewiesen

(16, 40, 43, 120). Hieraus wurde der Schluß gezogen, daß die Höhe der Rezidivquote mehr durch die Pathophysiologie der Krankheit und deren Ausmaß als durch die Wahl der Therapie bestimmt werde (43).
Acosta, A.A. et al. (1973) und Spangler, D.B. et al. (1971) wiesen auf das Fehlen von prospektiven Doppelblindstudien hin, sodaß die Resultate verschiedener Therapieformen nur mittels retrospektiver Analysen verglichen werden können.

Die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten wird durch die Unterschiedlichkeit des Krankengutes erschwert. In den letzten Jahren galt deshalb besonderes Interesse der Erarbeitung eines Klassifikationssystems, mit dem Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses - ähnlich der bei Malignomen üblichen Stadieneinteilung - erfaßt werden kann. Die Schwierigkeit der Konstitution einer allgemein akzeptierten Klassifikation resultierte in einer Mehrzahl von Entwürfen (1, 2, 14, 21, 32, 41, 78, 94, 110, 116, 143). Die größte Verbreitung scheint bisher das von Acosta, A.A. et al. (1973) eingeführte Klassifikationssystem gefunden zu haben. VanZyl, J.A. et al. (1980) beschreiben eine vereinfachte Form des komplexen Systems von Acosta, A.A. et al. (1973), die sich identisch bei Dmowski, W.P. et al. (1975) findet.
Dmowski, W.P. et al. (1975) sehen die Endometriose als schwer an, wenn beide Ovarien durch endometriotische Implantate vergrößert sind. Im allgemeinen liegt dann auch ein Befall anderer Beckenorgane und des Darmes vor. Eine mittelschwere Endometriose wird diagnostiziert, wenn ein Ovar durch Endometriome vergrößert ist. Im allgemeinen sind auf dem anderen Ovar und auf anderen Beckenorganen kleine Endometrioseherde vorhanden.
Die Erkrankung wird als leicht angesehen, wenn kleine Endometrioseherde an einer oder mehreren der folgenden Strukturen festgestellt werden: Ovarien, sacrouterine Ligamente, vesikouterine Peritonealfalte oder an anderer Stelle des Beckenperitoneums.
Weil keine der Klassifikationen allgemeine Anerkennung fand, entwarf eine Komission der American Fertility Society unter

Beteiligung von Autoren früherer Klassifikationen (Buttram, V.C., Behrman, S.J., Kistner, R.W.) eine neue Version (2). Das Punktesystem ist vorläufiger Natur (4) und wird derzeit durch weitere Studien revidiert (144).
Wiederholt wurde auf die Notwendigkeit der Verwendung eines derartigen Klassifikationssystems bei Therapievergleichen hingewiesen (4, 69, 134).

Die Einführung des Danazol wurde zum Anlaß genommen, die Endometriosetherapie an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen zu untersuchen. Indikation, Durchführung und Ergebnisse verschiedener Behandlungsformen werden dargestellt und verglichen. Die Klassifikation erfolgte nach Dmowski, W.P. et al. (1975), wie oben beschrieben.

II. MATERIAL UND METHODEN

DARSTELLUNG DES PATIENTENGUTES

Von 1975 bis einschließlich März 1980 wurden in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen 496 histologisch gesicherte Endometriose-Erkrankungen erfaßt. Zur Identifizierung der Patientinnen wurden 15 234 histologische Befunde der betreffenden Jahrgänge überprüft. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit der Diagnose in den einzelnen Jahren.
Bei 256 Patientinnen wurde ausschließlich eine Endometriosis uteri interna beschrieben, häufig als Zufallsbefund. Das durchschnittliche Alter betrug hier 48,7 Jahre. 252 Patientinnen mit dieser Lokalisation der Endometriose wurden hysterektomiert mit oder ohne Adnexektomie. Viermal wurde nur eine fraktionierte Abrasio vorgenommen.
240 Patientinnen zeigten eine Endometriosis externa. Eine Übersicht über die Lokalisation gibt Tabelle 4. Bei 228 Patientinnen mit Endometriosis externa (95%) waren die vollständigen Krankenunterlagen verfügbar, so daß eine Auswertung anhand des anschließend dargestellten Erhebungsheftes erfolgen konnte. Auf eine entsprechende Erhebung der 256 Patientinnen mit ausschließlicher Endometriosis uteri interna wurde verzichtet.
Diese 228 Patientinnen mit Endometriosis externa bilden das ausführlich untersuchte Krankengut dieser Studie. Der operative Eingriff, der zur histologischen Diagnosestellung führte, läßt sich bezüglich seiner Ausdehnung zunächst in radikale und konservative Operationen differenzieren. Ein Teil der konservativ Operierten wurde einer postoperativen Pharmakotherapie zugeführt. Eine praeoperative Pharmakotherapie wurde nur bei drei Patientinnen unternommen. Bis auf eine Ausnahme (Östrogen und Gestagen kombiniert) kamen entweder Gestagene oder ab 1978 auch Danazol zur Anwendung.

Tabelle 3: Häufigkeit der histologisch gesicherten Endometriosen, nach Kalenderjahren gegliedert.

Kalenderjahr	Häufigkeit der Endometriosis uteri interna	Häufigkeit der Endometriosis externa	Gesamthäufigkeit der Endometriose
1975	43	22	65
1976	39	37	76
1977	65	40	105
1978	46	52	98
1979	51	69	120
1980, I-III	12	20	32
Summen	256	240	496

Tabelle 4: Lokalisation bei Endometriosis externa.

Lokalisation	Anzahl (n = 228)
Uterus	18 (8%)
Tube	40 (18%)
Ovar	166 (73%)
Pelvines Peritoneum	62 (27%)
Ligamente des Uterus	33 (14%)
Sigma und Rektum	3 (1%)
Appendix	1
Zervix	4 (2%)
Septum rectovaginale	2 (1%)
Blasenperitoneum	6 (3%)
Netz, großes	3 (1%)
Vaginalwand	8 (4%)
Vordere Bauchwand	2 (1%)
Ureter	1
Summe	349 Lokalisationen

Zur Darstellung der Ergebnisse ist die Bildung von fünf Gruppen zweckmäßig:

1) Radikal Operierte.
2) Konservativ Operierte - mit alleinigem Erhalt der Ovarfunktion - ohne konsekutive Pharmakotherapie.
3) Konservativ Operierte - mit Erhalt der reproduktiven Funktion - ohne konsekutive Pharmakotherapie.
4) Konservativ Operierte mit postoperativer Gestagentherapie.
5) Konservativ Operierte mit postoperativer Danazoltherapie.

Von jeder dieser fünf Therapieformen werden Bedingungen, Ablauf und Ergebnisse der Behandlung dargestellt.

ERHEBUNGSHEFT, VEREINFACHT

A Identifikation und Sozialstatus

A1 Name, Geburtsname, Vorname

A2 Geburtsdatum

A3 Staatsangehörigkeit

A4 Familienstand

A5 Laufende Nummer

B Präoperative Anamnese

B1 Schmerzen:
nein, Dysmenorrhoe, zusätzlich Dauerschmerzen

C Präoperative Pharmakotherapie

C1 Präoperative Pharmakotherapie der Endometriose:
ja, nein oder keine Angabe,
bereits mehrere präoperative Pharmakotherapieversuche (die letzte Therapie soll im folgenden beschrieben werden)

C2 Therapiebeginn:
Angabe in Monaten vor Operation

C3 Art des Pharmakons

C4 Einnahmerhythmus:
kontinuierlich, zyklisch

C5 Therapiedauer:
Angabe in Monaten

C6 Begründung des Therapieabschlusses:
Linderung der Beschwerden bzw. Beschwerdefreiheit,
als ausreichend lang erachtete Therapie bei bereits vorher bestehender Beschwerdefreiheit (z.B. Therapieversuch bei Sterilität),
ausbleibende Beschwerdebesserung oder/und Auftreten von Nebenwirkungen,
Therapie war als präoperative Behandlung konzipiert,
unkorrekte Einnahme oder Abbruch der Therapie durch die Patientin

C7 Therapiefreies Intervall vom Ende der Pharmakotherapie bis zur Operation:
nein oder Dauer geringer als ein Monat,
Angabe in Monaten

D Präoperativer klinischer Befund

D1 Palpatorischer Lokalbefund der Endometriome:

D1.1 Adnextumor:
nein, rechts, links, beidseits

D1.2 Tumorbildung sonstiger Lokalisation:
nein, Uterus vergrößert, Douglas$cher Raum, Septum rectovaginale, sonstiger Ort, Kombination

D2 Allgemeinbefund:

D2.1 Körpergewicht - Beurteilung nach der Broca-Formel (Maßzahl für Sollgewicht = Körperlänge in cm minus 100 abzüglich 10%)

D2.2 Akne:
nein; Gesicht; Brust, Sternum und perimamillärer Befall; Rücken; Kombination

D2.3 Seborrhoe (Wie schnell fetten die Haare nach dem Waschen?):
Angabe in Tagen

D2.4 Hirsutismus:
nein; Oberlippe und Kinn; Thorax; Linea alba, Oberschenkelinnenseite; Kombination

D2.5 Oedeme:
nein; prätibial, Knöcheloedeme; Hydrops; Lidoedeme; Kombination

D2.6 Größe der Mammae:
normal, Hypoplasie, Hyperplasie

E Zyklus vor Operation

E1 Menarche:
Altersangabe in Jahren, primäre Amenorrhoe

E2 Menopause:
noch nicht stattgefunden, Altersangabe in Jahren

E3 Zyklusdauer I:
primäre Amenorrhoe, Postmenopause,
Patient nimmt Ovulationshemmer,
Poly-, Eu-, Oligomenorrhoe in Tagen,
sekundäre Amenorrhoe seit Monaten

E4 Zyklusdauer II:
Treten Schwankungen in der Zyklusdauer von mehr als fünf Tagen Differenz auf, so werden die beiden Extremwerte unter Zyklusdauer I und II eingetragen.

E5 Durchschnittliche Blutungsdauer:
keine Blutung, Angabe in Tagen, ständige Schmierblutungen

E6 Durchschnittliche Blutungsstärke:
keine Blutung, normal, Hypermenorrhoe, Hypomenorrhoe

E7 Basaltemperatur:
biphasisch, wechselnd, monophasisch

E8 Durchschnittliche Dauer der hypothermen Phase:
Zyklus nicht biphasisch, Angabe in Tagen

E9 Durchschnittliche Dauer der hyperthermen Phase:
Zyklus nicht biphasisch, Angabe in Tagen

F <u>Fertilität vor Operation</u>

F1 Sterilität?
(Wenn bei bestehendem Kinderwunsch, d.h. regelmäßigem Verkehr ohne Anwendung von Verhütungsmitteln, innerhalb von zwei Jahren keine Gravidität eingetreten ist): ja, nein

F2 Gesamtzahl der Graviditäten

F3 Zahl der Lebendgeburten

F4 Zahl der Aborte

F5 Zeitpunkt der letzten Konzeption:
Patientin war noch nie gravide,
zur Zeit der Operation gravide,
Angabe der Zeit zwischen Konzeption und Operation

F6 Komplikationen während der letzten Gravidität:
Patientin war noch nie gravide; keine Komplikationen; Totgeburt (ab 28. SSW);

Abort (bis 28. SSW), spontan;
artifizieller Abort aus medizinischer Indikation (Gefahr für die Mutter), außer EG;
artifizieller Abort aus kindlicher Indikation;
artifizieller Abort aus sonstiger Indikation, außer EG;
Abortverlauf unklar;
Extrauteringravidität (EG); sonstige Komplikationen

G Operation

G1 Kalenderjahr der Operation

G2 Alter der Patientin zur Zeit der Operation

G3 Beschreibung des operativen Vorgehens

G3.1 Organerhaltende Chirurgie:
nein; auf die Vagina beschränkter Eingriff, ggf. zusätzlich diagnostische Laparoskopie ohne PE;
ausschließlich Laparoskopie mit PE;
ausschließlich Laparoskopie mit PE und Koagulation;
organerhaltende Resektion von Endometriomen;
sonstiges Vorgehen

G3.2 Hysterektomie:
nein, ja

G3.3 Ovarektomie:
nein, rechts, links, beidseits

G3.4 Salpingektomie:
nein, rechts, links, beidseits

G4 Ausdehnung des operativen Vorgehens bezüglich Genitalfunktion:
mit Erhaltung der Konzeptionsfähigkeit (generative Funktion),
mit Erhaltung von funktionstüchtigem Ovarialgewebe (vegetative Funktion),
mit Entfernung beider Ovarien (Kastration)

G5 Lokalisation der Endometriose

G5.1 Uterus:
nein, ja

G5.2 Tube:
nein, rechts, links, beidseits

G5.3 Ovar:
nein, rechts, links, beidseits

G5.4 Pelvines Peritoneum:
nein, ja

G5.5 Ligamente des Uterus:
nein, ja

G5.6 Seltenere Lokalisationen:
nein, Sigmoid und Rektum, Blase und Blasenperitoneum, Septum rectovaginale, Vaginalwand, sonstiger Ort, Kombination

G6 Schweregrad der Endometriose:
(Einteilung nach Dmowski, W.P. et al. (1975)
schwer (wenn beide Ovarien durch endometriotische Implantate vergrößert waren),
mittelschwer (wenn nur ein Ovar durch Endometriome vergrößert war),
leicht (nur kleine Endometrioseherde)

H Pharmakotherapie nach Operation I:
(Falls postoperativ eine Pharmakotherapie der Endometriose durchgeführt, die Medikation aber wegen Erfolglosigkeit des zuerst eingesetzten Pharmakons gewechselt wurde, soll hier der erste Pharmakotherapieversuch beschrieben werden. Kam nur ein Pharmakon zur Anwendung, soll diese Therapie im Abschnitt Pharmakotherapie II beschrieben werden.)

H1 Therapiebeginn:
Angabe in Monaten nach Operation

H2 Art des Pharmakons

H3 Einnahmerhythmus:
kontinuierlich, zyklisch

H4 Therapiedauer:
Angabe in Monaten

H5 Therapiefreies Intervall vom Ende der Pharmakotherapie I bis zum Beginn der Pharmakotherapie II:

nein oder Dauer geringer als ein Monat,
Angabe in Monaten

J Pharmakotherapie nach Operation II

J1 Formaler Ablauf

J1.1 Therapiebeginn:
Angabe in Monaten nach Operation

J1.2 Art des Pharmakons

J1.3 Einnahmerhythmus:
kontinuierlich, zyklisch

J1.4 Dosis bei Therapiebeginn

J1.5 Dosis bei Therapieende

J1.6 Therapiedauer:
Therapie noch nicht abgeschlossen,
Angabe in Monaten

J2 Wirkung auf die Endometriose

J2.1 Schmerzlinderung:
vor und während der Therapie symptomlos,
Symptome unverändert, Neuauftreten von Symptomen,
Verschlechterung vorher bestehender Symptome,
Schmerzlinderung: Angabe in Monaten nach Therapiebeginn

J2.2 Schmerzfreiheit:
Ausprägungsmöglichkeiten analog J2.1

J2.3 Tumorpalpation
(Vergleich mit postoperativem Befund):
vor und während der Pharmakotherapie symptomlos,
Symptome unverändert,
Neuauftreten oder Verschlechterung von Symptomen,
Symptomlinderung,
Verschwinden vorher bestehender Symptome

J3 Zwischenblutung

J3.1 Zeitpunkt der ersten Zwischenblutung:
keine, Angabe in Monaten nach Therapiebeginn

J3.2 Dosis bei der ersten Zwischenblutung:
keine Zwischenblutung, Angabe der Dosis

J3.3 Dosissteigerung als Konsequenz?
keine Zwischenblutung, nein, ja

J3.4 Weitere Zwischenblutungen bis zu folgender Maximaldosis:
keine Zwischenblutungen, Angabe der Dosis

J4 Nebenwirkungen

J4.1 Akne

J4.1a Ausprägungsmöglichkeiten:
vor und während der Therapie symptomlos,
Symptome unverändert,
Verbesserung oder Verschwinden vorher bestehender Symptome, Neuauftreten von Symptomen,
Verschlechterung vorher bestehender Symptome

J4.1b Zeitpunkt des Neuauftretens bzw. Verschlechterung von Symptomen:
genannte Ausprägungsmöglichkeiten treffen nicht zu,
Angabe in Monaten nach Therapiebeginn

J4.1c Dosis beim Neuauftreten bzw. Verschlechterung von Symptomen:
genannte Ausprägungsmöglichkeiten treffen nicht zu,
Angabe der Dosis

J4.1d Dosisreduktion als Konsequenz?
genannte Ausprägungsmöglichkeiten treffen nicht zu,
nein, ja

J4.2 Seborrhoe

J4.2a-d Analog J4.1a-d

J4.3 Hirsutismus

J4.3a-d Analog J4.1a-d

J4.4 Oedeme

J4.4a-d Analog J4.1a-d

J4.5 Hitzewallungen, Schweißausbrüche

J4.5a-d Analog J4.1a-d

J4.6 Maximale Körpergewichtsveränderung

J4.6a Ausprägungsmöglichkeiten:
keine bzw. geringgradige Veränderung von maximal ± 1 kg, Abnahme oder Zunahme: Angabe in kg

J4.6b-d Analog J4.1b-d

J4.7 Stimmlagenveränderung

J4.7a Ausprägungsmöglichkeiten:
unverändert, höher, tiefer

J4.7b-d Analog J4.1b-d

J4.8 Veränderung der Mammagröße

J4.8a Ausprägungsmöglichkeiten:
unverändert, größer, kleiner

J4.8b-d Analog J4.1b-d

J5 Therapieabschluß

J5.1 Relaparoskopie bei Therapieabschluß
(Vergleich mit postoperativem Befund):
Therapie noch nicht abgeschlossen;
keine Relaparoskopie bei Therapieabschluß;
Relaparoskopie mit folgendem Ergebnis: Persistenz der Endometrioseherde;
Zunahme der Endometriome; teilweise Resorption;
komplette Resorption, aber Adhäsionen;
komplette Resorption, keine Adhäsionen

J5.2 Begründung des Therapieabschlusses:
Therapie noch nicht abgeschlossen;
Linderung der Beschwerden bzw. Beschwerdefreiheit (ggf. laparoskopisch bestätigte (Teil-) Resorption);
als ausreichend lang erachtete Therapie bei bereits vorher bestehender Beschwerdefreiheit - z.B. Therapieversuch bei Sterilität (ggf. laparoskopisch bestätigte (Teil-) Resorption);
ausbleibende Beschwerdebesserung (ggf. laparoskopisch bestätigte ausbleibende (Teil-) Resorption) oder/und Auftreten von Nebenwirkungen;
unkorrekte Einnahme oder Abbruch der Therapie durch die Patientin

J5.3 Konsequenz bei unbefriedigendem Therapieergebnis, soweit bei Abschluß der Pharmakotherapie bereits erkennbar:
Fragestellung trifft nicht zu, erneute Operation,
Umsetzen auf folgendes Pharmakon, Strahlentherapie,
Patientin bleibt in Beobachtung,

vollständiger Therapieabbruch, sonstiges

K Verlaufskontrolle nach befriedigendem Abschluß der Gesamttherapie

K1 Informationen über den Verlauf nach Therapie:
nicht vorliegend, vorliegend

K2 Bis zu welchem Zeitpunkt nach Therapieende liegen Informationen vor?
Angabe in Monaten

K3 Art der Therapie:
Operation ohne anschließende Pharmakotherapie;
Operation mit anschließender Pharmakotherapie;
Operation, anschließend angeratene Pharmakotherapie wurde von Patientin abgelehnt

K4 Symptomatik der Endometriose nach Therapie

K4.1 Schmerzen
(Vergleich mit Zustand beim Abschluß der postoperativen Pharmakotherapie bzw. Vergleich mit Zustand vor Operation bei fehlender postoperativer Pharmakotherapie):
zuvor schmerzarmer bzw. -freier Zustand unverändert, verbessert, verschlechtert;
zuvor schmerzhafter Zustand unverändert, verbessert, verschlechtert

K4.2 Tumorbildung:
(Vergleich mit Zustand bei Abschluß der postoperativen Pharmakotherapie bzw. Vergleich mit postoperativem Zustand bei fehlender postoperativer Pharmakotherapie):
gleichbleibend unauffälliger Befund, Rezidiv,
zuvor palpabler Tumor unverändert,
verkleinert oder verschwunden, vergrößert

K5 Zyklus nach Therapie, sofern generative Funktion erhalten

K5.1 Zyklusdauer I:
primäre Amenorrhoe, Postmenopause,
Patientin nimmt Ovulationshemmer,

Poly-, Eu-, Oligomenorrhoe in Tagen,
sekundäre Amenorrhoe seit Therapieabschluß,
nach Menstruationen im Anschluß an die Therapie,
schon vor der Therapie begonnen

K5.2 Zyklusdauer II:
Treten Schwankungen in der Zyklusdauer von mehr als fünf Tagen Differenz auf, so werden die beiden Extremwerte unter Zyklusdauer I und II eingetragen.

K5.3 Änderung der Zyklusdauer gegenüber Zustand vor Therapie:
Fragestellung trifft nicht zu,
keine oder geringfügige Änderung von maximal ± 2 Tagen,
kürzer oder länger: Angabe in Tagen

K5.4 Änderung der Schwankungsbreite in der Zyklusdauer gegenüber Zustand vor Therapie:
Fragestellung trifft nicht zu;
vor und nach Therapie nur geringfügige Schwankungen bis zu fünf Tagen Differenz;
vor und nach Therapie erhebliche Schwankungen, Ausmaß aber abgenommen;
dito, Ausmaß zugenommen;
erhebliche Schwankungen neu aufgetreten;
erhebliche Schwankungen verschwunden

K5.5 Durchschnittliche Blutungsdauer:
keine Blutungen, Angabe in Tagen,
ständige Schmierblutungen

K5.6 Änderung der durchschnittlichen Blutungsdauer gegenüber Zustand vor Therapie:
vor und nach Therapie keine Blutung,
vorher bestehende Blutungen bleiben aus,
vorher nicht bestehende Blutungen treten auf,
Dauer konstant, kürzer, länger

K5.7 Durchschnittliche Blutungsstärke:
keine Blutung, normal, Hypermenorrhoe, Hypomenorrhoe

K5.8 Änderung der durchschnittlichen Blutungsstärke gegenüber Zustand vor Therapie:

Ausprägungsmöglichkeiten analog K5.6

K5.9 Basaltemperatur:
biphasisch, wechselnd, monophasisch

K5.10 Änderung der Basaltemperatur gegenüber Zustand vor Therapie

K5.11 Durchschnittliche Dauer der hypothermen Phase:
Zyklus nicht biphasisch, Angabe in Tagen

K5.12 Änderung der durchschnittlichen Dauer der hypothermen Phase gegenüber Zustand vor Therapie:
Fragestellung trifft nicht zu,
Dauer konstant, kürzer, länger

K5.13 Durchschnittliche Dauer der hyperthermen Phase:
Zyklus nicht biphasisch, Angabe in Tagen

K5.14 Änderung der durchschnittlichen Dauer der hyperthermen Phase gegenüber Zustand vor Therapie:
Fragestellung trifft nicht zu,
Dauer konstant, kürzer, länger

K6 Fertilität nach Therapie, sofern generative Funktion erhalten

K6.1 Gravidität:
nein; ja, Konzeption in Monaten nach Therapieabschluß

K6.2 Komplikationen während der Gravidität:
keine Gravidität;
Patientin ist noch gravide, bisher komplikationslos;
Gravidität komplikationslos zum Termin ausgetragen;
Ausprägungsmöglichkeiten der Komplikationen analog F6

K7 Nebenwirkungen der Pharmakotherapie
(Verlaufskontrolle während der Pharmakotherapie neuaufgetretener bzw. verschlechterter Symptome)

K7.1 Akne:
Fragestellung trifft nicht zu,
Persistenz der Nebenwirkung,
Zunahme der Nebenwirkung, Teilremission,
Zustand vor Therapie wieder erreicht

K7.2 Seborrhoe:
Ausprägungsmöglichkeiten analog K7.1
K7.3 Hirsutismus: dito
K7.4 Oedeme: dito
K7.5 Hitzewallungen, Schweißausbrüche: dito
K7.6 Körpergewichtsveränderung: dito
K7.7 Stimmlagenveränderung: dito
K7.8 Veränderung der Mammagröße: dito

L Ursachenklärung bei Sterilität
L1 Corpus-Luteum-Phase vor Operation:
Zyklus nicht biphasisch;
Corpus-Luteum-Phase unauffällig;
Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz (Kletterkurve, hypertherme Phase nicht mindestens 10 - 11 Tage lang ausgeprägt nachweisbar)
L2 Corpus-Luteum-Phase nach Therapie
L3 Sims-Huhner-Test vor Operation:
positiv, grenzwertig, mehrfach negativ
L4 Sims-Huhner-Test nach Therapie
L5 Hysterosalpingographie vor Operation:
unauffällig, linksseitig auffällig,
rechtsseitig auffällig, beidseitig auffällig
L6 Hysterosalpingographie nach Therapie
L7 Blauprobe bei beschriebener Operation oder früher:
Ausprägungsmöglichkeiten analog L5
L8 Blauprobe nach Therapie
L9 Spermiogramm des Partners:
normal, Fertilität vermutlich zweifelhaft,
mehrfach negativ

AUFBAU DER DATENSAMMLUNG

Wie oben ausgeführt, wird das Krankengut dieser Studie nach fünf Therapieformen geordnet. Diese werden zunächst je für sich vorgestellt. Um die Fülle gewonnener Daten übersichtlich darzustellen, wurde eine für alle fünf Gruppen einheitliche Gliederung gewählt, deren Schema anschließend ausgeführt wird. Das Verfahren soll einen schnellen Zugriff zu den Daten ermöglichen. Außerdem erleichtert es die Gegenüberstellung vergleichbarer Ergebnisse der verschiedenen Therapieformen untereinander, sowie mit Ergebnissen anderer Autoren in der Diskussion.
Das angesprochene Schema lehnt sich in seinem Aufbau an das Erhebungsheft an. Abweichungen sind durch unterschiedliche Zielsetzungen bedingt. Das Erhebungsheft erfaßt eher den zeitlichen Ablauf des Krankheitsgeschehens, während die Gliederung der erhobenen Daten nach Themen erfolgt. Um Verwechslungen zu vermeiden, wird eine andere Kennzeichnung der Merkmalsvariablen verwendet. Naturgemäß werden bei den ausschließlich operativen Therapieformen nicht alle Teile des Gliederungsschemas ausgefüllt.

Schema zur einheitlichen Gliederung der Datensammlung je Therapieform:

Therapieform

1 Darstellung des Krankengutes

2 Kalendarische Daten:
2.1 Kalenderjahr des Therapiebeginns
2.2 Alter der Patientin bei Therapiebeginn

3 Operation:
3.1 Schweregrad der Endometriose
3.2 Lokalisation
3.3 Operatives Vorgehen

3.4 Ausdehnung des operativen Vorgehens bezüglich Genitalfunktion

4 Postoperative Pharmakotherapie:
4.1 Formaler Ablauf:
4.1a Zeitintervall zwischen Operation und Pharmakotherapiebeginn
4.1b Dosierung
4.1c Rhythmus der Medikation
4.1d Einnahmedauer
4.2 Wirkung auf die Endometriose:
4.2a Schmerzen
4.2b Tumor
4.2c Relaparoskopie bei Therapieende
4.2d Mißerfolge
4.3 Nebenwirkungen:
4.3a Zwischenblutung
4.3b Sonstige Nebenwirkungen
4.3c Therapieabbruch wegen Nebenwirkung

5 Verlaufskontrolle der Endometriose nach Therapieabschluß:
5.1 Beobachtungszeitraum
5.2 Verlaufskriterien:
5.2a Schmerzen
5.2b Tumor
5.2c Rezidiv

6 Zyklus:
6.1 Zyklus vor Operation:
6.1a Durchschnittliche Blutungsdauer
6.1b Durchschnittliche Blutungsstärke
6.2 Zyklusveränderung nach Therapie gegenüber Zustand vor Operation:
6.2a Änderung der Zyklusdauer
6.2b Änderung der Schwankungsbreite
6.2c Änderung der durchschnittlichen Blutungsdauer
6.2d Änderung der durchschnittlichen Blutungsstärke

6.2e Änderung der Basaltemperatur
6.2f Änderung der durchschnittlichen Dauer der hypothermen Phase
6.2g dito hypertherme Phase

7 Fertilität:
7.1 Fertilität vor Operation:
7.1a Gesamtzahl der Graviditäten
7.1b Zahl der Lebendgeburten
7.1c Zahl der Aborte
7.1d Zeitpunkt der letzten Konzeption
7.1e Komplikationen während der letzten Gravidität
7.2 Fertilität nach Therapie
7.3 Sterilität
7.4 Ursachenklärung bei Sterilität:
7.4a Corpus-Luteum-Phase vor Operation
7.4b Corpus-Luteum-Phase nach Therapie
7.4c Sims-Huhner-Test vor Operation
7.4d Sims-Huhner-Test nach Therapie
7.4e Hysterosalpingographie vor Operation
7.4f Blauprobe bei Operation oder früher
7.4g Hysterosalpingographie oder Blauprobe nach Therapie
7.4h Spermiogramm des Partners
7.5 Zusammenfassende Beurteilung von Hinweisen auf zusätzliche Sterilitätsursachen außer der Endometriose

Kriterien für die Beurteilung eines Verlaufs als therapeutischer Mißerfolg (4.2d) oder Rezidiv (5.2c) waren Palpationsbefund oder Befund bei Reoperation, nicht jedoch alleinige Angabe von Beschwerden.
Ein kasuistischer Anhang ist gegeben.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

RADIKALE CHIRURGISCHE THERAPIE

1 Darstellung des Krankengutes:

95 Patientinnen, deren Krankengeschichten alle zur Auswertung kamen.

2 Kalendarische Daten:

2.1 Kalenderjahr der Operation:

Kalenderjahr	Anzahl der Patientinnen (n = 94)
1975	10
1976	14
1977	20
1978	20
1979	26
1980, I-III	4

2.2 Alter der Patientin bei Operation:

Alter in Lebensjahren	Anzahl der Patientinnen (n = 94)
20 - 24	1
25 - 29	1
30 - 34	4
35 - 39	16
40 - 44	18
45 - 49	30
50 - 54	20
55 - 59	3
60 - 64	0
65 - 69	0
70 - 74	1

Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt 44,9 Jahre.

3 Operation:

3.1 Schweregrad der Endometriose:

Schweregrad	Anzahl der Patientinnen (n = 95)
Schwer	25
Mittelschwer	39
Leicht	31

3.2 Lokalisation

Lokalisation	Anzahl der Pat. (n = 95)
Uterus	15
Tube, einseits	9
Tube, beidseits	14
Ovar, einseits	47
Ovar, beidseits	40
Pelvines Peritoneum	21
Ligamente des Uterus	3
Sigma und Rektum	2
Appendix	1
Zervix	2
Septum rectovaginale	1
Blasenperitoneum	3
Netz, großes	2
Vaginalwand	1
Vordere Bauchwand	0
Ureter	1
Summe	162 Lokalisationen

3.3 Operatives Vorgehen:

Die Operation führte immer zur Kastration. Zusätzlich wurde bei jeweils einer Patientin wegen Befall der betreffenden Struktur folgendes Vorgehen gewählt: Appendektomie, partielle Netzresektion, Resektion eines Ureteranteiles mit konsekutiver Uretero-Zystoneostomie.

5 Verlaufskontrolle der Endometriose nach Operation:

5.1 Beobachtungszeitraum:

Zeit in Monaten	1	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anzahl (n = 95)	66	50	39	33	31	21	19	16	13	11	4	0

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer bei 66 Patientinnen unter postoperativer Kontrolle beträgt 15 Monate.

5.2 Verlaufskriterien:

5.2a Schmerzen (n = 66 Pat.):

Von 27 Patientinnen, die praeoperativ schmerzfrei waren, klagten 2 postoperativ über Schmerzen.
Von 39 Patientinnen, die praeoperativ Schmerzen angaben, berichteten 6 postoperativ über Schmerzen.

5.2b Tumor:

Ein postoperativ verbliebenes Endometriom im Septum rectovaginale ließ sich sieben Monate später palpatorisch nicht mehr nachweisen.

5.2c Rezidiv:

Rezidive wurden nicht nachgewiesen. Zwei Patientinnen wurden wegen Schmerzen einer Relaparoskopie zugeführt. In beiden Fällen fand sich keine Endometriose. Auch übermäßige Verwachsungen wurden nicht beschrieben.

6 Zyklus:

6.1 Zyklus vor Operation:

Sechs Patientinnen befanden sich bei Operation in der Postmenopause.

6.1a Durchschnittliche Blutungsdauer:

Elf Patientinnen menstruierten nicht mehr, da sie sich in der Postmenopause befanden oder früher hysterektomiert wurden.
Die durchschnittliche Blutungsdauer bei 75 Patientinnen beträgt 5,3 Tage.
Vier Patientinnen klagten über Dauerblutungen.
Einmal bestand eine sekundäre Amenorrhoe seit acht Monaten.

6.1b Durchschnittliche Blutungsstärke:

Blutungsstärke	Anzahl der Pat. (n = 50)
Normal	22
Hypermenorrhoe	26
Hypomenorrhoe	2

7 Fertilität:

7.1 Fertilität vor Operation:

7.1a Gesamtzahl der Graviditäten:

Zahl der Graviditäten	Zahl der Pat. (n = 91)
0	23
1	15
2	27
3	17
4	4
5	2
6	2
10	1

Die durchschnittliche Anzahl der Graviditäten beträgt bei 91 Patientinnen 1,8.

7.1b Zahl der Lebendgeburten:

Zahl der Lebendgeburten	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Zahl der Patientinnen (n = 94)	29	17	32	10	5	0	0	0	1

Die durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten bei 94 Patientinnen beträgt 1,5.

7.1c Zahl der Aborte:

Zahl der Aborte	0	1	2	3	4
Zahl der Pat. (n=91)	68	16	6	0	1

Die durchschnittliche Anzahl der Aborte bei 91 Patientinnen beträgt 0,4.

Es werden ferner zwei Totgeburten beschrieben.

7.1d Zeitpunkt der letzten Konzeption:

Zeit vor Operation in Jahren	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5 u. mehr
Zahl der Patientinnen (n = 68)	0	2	1	1	1	63

7.1e Komplikationen während der letzten Gravidität:

Art der Komplikation	Zahl Pat. (n=68)
komplikationsloser Verlauf	42
Totgeburt	0
Abort, spontan	6
artifiz. Abort aus mediz.Indik., außer EG	0
artifiz. Abort aus kindlicher Indikation	0
artifiz. Abort aus sonst.Indik., außer EG	1
Abortverlauf unklar	9
Extrauteringravidität (EG)	2
sonstige Komplikation	8

KONSERVATIVE OPERATIONEN MIT ERHALT DER VEGETATIVEN FUNKTION

1 Darstellung des Krankengutes:

22 Patientinnen, deren Krankengeschichten alle zur Auswertung kamen.

2 Kalendarische Daten:

2.1 Kalenderjahr der Operation:

Kalenderjahr	Anzahl der Patientinnen (n = 22)
1975	4
1976	2
1977	3
1978	6
1979	5
1980, I-III	2

2.2 Alter der Patientin bei Operation:

Alter in Lebensjahren	Anzahl der Patientinnen (n = 22)
30 - 34	1
35 - 39	9
40 - 44	8
45 - 49	4

Das Durchschnittsalter der 22 Patientinnen beträgt 40,6 Jahre.

3 Operation:

3.1 Schweregrad der Endometriose:

Schweregrad	Anzahl der Pat. (n = 22)
Schwer	0
Mittelschwer	12
Leicht	10

3.2 Lokalisation:

Lokalisation	Anzahl der Pat. (n = 22)
Uterus	0
Tube einseits	3
Tube beidseits	1
Ovar einseits	16
Ovar beidseits	2
Pelvines Peritoneum	3
Vordere Bauchwand	1
Sonstige Lokalisationen	0
Summe	26 Lokalisationen

3.3 Operatives Vorgehen:

3.3b Vorgehen mit Organentnahme (n = 22):

Hysterektomie bei 22 Patientinnen, bei allen mit teilweiser Entnahme der Adnexe. Eine Patientin wies zusätzlich ein Endometriom in der Leiste auf, das teils von abdominal, teils von subkutan entwickelt wurde.

3.4 Ausdehnung des operativen Vorgehens bezüglich Genitalfunktion:

Erhalt von funktionstüchtigem Ovarialgewebe bei 22 Patientinnen.

5 Verlaufskontrolle der Endometriose nach Operation:

5.1 Beobachtungszeitraum:

Zeit in Monaten	1	2	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	60
Pat. (n = 22)	15	15	10	8	8	8	8	7	6	5	3	2	0

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer bei 15 Patientinnen unter postoperativer Kontrolle beträgt 18 Monate.

5.2 Verlaufskriterien:

5.2a Schmerzen (n = 15):

Von fünf Patientinnen, die praeoperativ schmerzfrei waren, klagte keine postoperativ über Schmerzen.
Von zehn Patientinnen, die praeoperativ Schmerzen angaben, berichteten drei postoperativ über Schmerzen.

5.2b Tumor:

Ein Tumor kam postoperativ nicht zur Beobachtung.

5.2c Rezidiv:

Bei einem Zweiteingriff nach 2 Jahren und 5 Monaten wurde erneut Endometriose nachgewiesen. Bei der ersten Operation war eine mittelschwere Endometriose beschrieben worden.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 8.

6. Zyklus:

6.1 Zyklus vor Operation:

6.1a Durchschnittliche Blutungsdauer:

Eine Patientin war früher hysterektomiert worden.
Die durchschnittliche Blutungsdauer bei 19 Patientinnen beträgt 5,3 Tage.
Eine Patientin klagte über Dauerblutungen.

6.1b Durchschnittliche Blutungsstärke:

Blutungsstärke	Zahl der Pat. (n = 16)
Normal	9
Hypermenorrhoe	7
Hypomenorrhoe	0

7 Fertilität:

7.1 Fertilität vor Operation:

7.1a Gesamtzahl der Graviditäten:

Zahl der Graviditäten	0	1	2	3	4	5	6	7
Zahl der Pat. (n = 22)	5	1	6	5	3	1	0	1

Die durchschnittliche Anzahl der Graviditäten bei 22 Patientinnen beträgt 2,4.

7.1b Zahl der Lebendgeburten:

Zahl der Lebendgeburten	0	1	2	3	4	5
Zahl der Patientinnen (n = 22)	5	3	6	5	2	1

Die durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten bei 22 Patientinnen beträgt 2,0.

7.1c Zahl der Aborte:

Zahl der Aborte	0	1	2	3	4
Zahl der Patientinnen (n = 22)	15	5	1	1	0

Die durchschnittliche Anzahl der Aborte bei 22 Patientinnen beträgt 0,5.

7.1d Zeitpunkt der letzten Konzeption:

Zeit vor Operation in Jahren	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5 u. mehr
Zahl der Patientinnen (n = 17)	1	0	0	1	1	14

7.1e Komplikationen während der letzten Gravidität:

Art der Komplikation	Zahl Pat. (n = 17)
komplikationsloser Verlauf	9
Totgeburt	0
Abort, spontan	3
artifiz.Abort aus mediz.Indik., außer EG	1
artifiz.Abort aus kindlicher Indikation	0
artifiz.Abort aus sonst.Indik., außer EG	0
Abortverlauf unklar	0
Extrauteringravidität (EG)	1
sonstige Komplikation	3

7.3 Sterilität:

Drei Patientinnen klagten über Sterilität, wobei trotzdem eine Hysterektomie mit teilweiser Entnahme der Adnexe erforderlich wurde.

KONSERVATIVE OPERATIONEN MIT ERHALT DER GENERATIVEN FUNKTION

1 Darstellung des Krankengutes:

39 Patientinnen, deren Krankengeschichten alle zur Auswertung kamen.

2 Kalendarische Daten:

2.1 Kalenderjahr der Operation:

Kalenderjahr	Zahl der Patientinnen (n = 39)
1975	3
1976	5
1977	6
1978	2
1979	13
1980, I-III	10

2.2 Alter der Patientin bei Operation:

Alter in Lebensjahren	Zahl der Patientinnen (n = 39)
15 - 19	2
20 - 24	7
25 - 29	8
30 - 34	14
35 - 39	3
40 - 44	4
45 - 74	0
75 - 79	1

Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt 31,5 Jahre.

Ausschließlich einer 77-jährigen Patientin beträgt das Durchschnittsalter bei 38 Patientinnen 30,3 Jahre.

3 Operation:

3.1 Schweregrad der Endometriose:

Schweregrad	Zahl der Patientinnen (n = 39)
Schwer	0
Mittelschwer	14
Leicht	25

3.2 Lokalisation:

Lokalisation	Zahl der Pat. (n = 39)
Uterus	1
Tube, einseits	5
Tube, beidseits	1
Ovar, einseits	18
Ovar, beidseits	1
Pelvines Peritoneum	11
Ligamente des Uterus	11
Vaginalwand	3
Vordere Bauchwand	1
Sonstige Lokalisationen	0
Summe	52 Lokalisationen

3.3 Operatives Vorgehen:

3.3a Organerhaltende Chirurgie (n = 32):

Auf die Vagina beschränkter Eingriff, ggf. zusätzlich diagnostische Laparoskopie ohne PE:

3 Patientinnen.

Ausschließlich Laparoskopie mit PE:
9 Patientinnen.

Ausschließlich Laparoskopie mit PE und Koagulation:
7 Patientinnen.

Organerhaltende Resektion von Endometriomen:
12 Patientinnen.

Exstirpation eines Endometrioms in der Leiste ohne Eröffnung der Bauchhöhle:
1 Patientin.

3.3b Vorgehen mit Organentnahme (n = 7):

Partielle Entnahme der Adnexe ohne Hysterektomie wurde bei 7 Patientinnen vorgenommen.

3.4 Ausdehung des operativen Vorgehens bezüglich Genitalfunktion:

Erhalt der Konzeptionsfähigkeit bei allen 39 Patientinnen.

5 Verlaufskontrolle der Endometriose nach Operation:

5.1 Beobachtungszeitraum:

Zeit in Monaten	1	2	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	60
Pat. (n = 39)	18	16	13	11	7	7	6	4	3	3	3	1	0

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer bei 18 Patientinnen unter postoperativer Kontrolle beträgt 12 Monate.

5.2 Verlaufskriterien:

5.2a Schmerzen (n = 18):

Von vier Patientinnen, die praeoperativ schmerzfrei waren, klagte eine postoperativ über Schmerzen.
Von 13 Patientinnen, die praeoperativ Schmerzen angaben, berichteten zwei postoperativ über Schmerzen.
Eine Patientin, deren praeoperative Symptomatik nicht dokumentiert ist, klagte postoperativ über Schmerzen.

5.2b Tumor:

Eine Patientin entwickelte postoperativ an anderer Lokalisation ein palpables Endometriom, was vier Jahre nach der ersten Operation einen weiteren Eingriff erforderlich machte.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 5.

5.2c Rezidiv:

Bei sechs Zweiteingriffen wurde dreimal erneut Endometriose nachgewiesen. Die drei Rezidivoperationen ereigneten sich in folgenden Zeitabständen zu den vorhergegangenen Eingriffen: 9 Monate, 16 Monate, vier Jahre. In allen drei Fällen war bei der ersten Operation eine mittelschwere Endometriose beschrieben worden.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 5, 9, 13.

6 Zyklus:

6.1 Zyklus vor Operation:

Eine Patientin befand sich bei Operation in der Postmenopause.

6.1a Durchschnittliche Blutungsdauer:

Eine Patientin befand sich in der Postmenopause.
Die durchschnittliche Blutungsdauer bei 30 Patientinnen beträgt 4,9 Tage.
Zwei Patientinnen klagten über Dauerblutungen.

6.1b Durchschnittliche Blutungsstärke:

Blutungsstärke	Anzahl der Pat. (n = 14)
Normal	11
Hypermenorrhoe	2
Hypomenorrhoe	1

6.2 Zyklusveränderung nach Operation gegenüber Zustand vor Operation:

6.2a Änderung der Zyklusdauer:

Keine oder geringfügige Änderung von max ± 2 Tagen:
6 Patientinnen.

6.2b Änderung der Schwankungsbreite in der Zyklusdauer:

Vor und nach Operation nur geringfügige Schwankungen bis zu fünf Tagen Differenz:
5 Patientinnen.

6.2c Änderung der durchschnittlichen Blutungsdauer:

Dauer konstant: 2 Patientinnen.
Dauer kürzer : 1 Patientin.
Dauer länger : 1 Patientin.

6.2d Änderung der durchschnittlichen Blutungsstärke:

Blutungsstärke zugenommen: 1 Patientin.

7 Fertilität:

7.1 Fertilität vor Operation:

7.1a Gesamtzahl der Graviditäten:

Zahl der Graviditäten	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zahl der Pat. (n = 39)	19	9	7	2	1	0	0	0	0	0	1

Die durchschnittliche Anzahl der Graviditäten bei 39 Patientinnen beträgt 1,1.

7.1b Zahl der Lebendgeburten:

Zahl der Lebendgeburten	0	1	2	3	4	5
Zahl der Patientinnen (n = 39)	23	8	5	1	2	0

Die durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten bei 39 Patientinnen beträgt 0,7.

7.1c Zahl der Aborte:

Zahl der Aborte	0	1	2	3	4	5	6
Zahl der Patientinnen (n = 39)	32	4	2	0	0	0	1

Die durchschnittliche Anzahl der Aborte bei 39 Patientinnen beträgt 0,4.

7.1d Zeitpunkt der letzten Konzeption:

Zeit vor Operation in Jahren	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5 u. mehr
Zahl der Patientinnen (n = 18)	2	1	2	2	2	9

7.1e Komplikationen während der letzten Gravidität:

Art der Komplikation	Zahl Pat. (n = 19)
komplikationsloser Verlauf	9
Totgeburt	0
Abort, spontan	2
artifiz.Abort aus mediz.Indik., außer EG	0
artifiz.Abort aus kindlicher Indikation	0
artifiz.Abort aus sonst.Indik., außer EG	1
Abortverlauf unklar	1
Extrauteringravidität (EG)	1
sonstige Komplikation	5

7.2 Fertilität nach Operation:

Für die Betrachtung der postoperativen Fertilität scheiden aus der Gesamtzahl der 39 konservativ Operierten eine Patientin in der Postmenopause, sowie drei auf Wunsch sterilisierte Patientinnen aus. Bei 15 der verbleibenden 35 Frauen war eine postoperative Verlaufskontrolle möglich. Der überblickte Zeitraum wird im folgenden dargestellt:

Zeit in Monaten	1	2	3	6	9	12	15	18	21	24	36	60
Zahl der Pat. (n = 35)	15	13	11	10	7	7	6	4	3	3	1	0

Von diesen Patientinnen konzipierten zwei postoperativ. Eine 31-jährige Nullipara konzipierte nach vier Monaten und trug die Gravidität komplikationsfrei aus. Die andere 35-jährige Patientin, die ihre einzige Gravidität zehn Jahre zuvor ausgetragen hatte, konzipierte nach sechs Monaten. Sie ließ die Schwangerschaft unterbrechen.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 12 und 29.

7.3 Sterilität:

Elf der 39 konservativ Operierten klagten über Sterilität. Diese war achtmal primärer, dreimal sekundärer Natur. Bei fünf Patientinnen war eine postoperative Verlaufskontrolle möglich, davon nur bei zwei Frauen länger als zwei Monate (16 Monate, 4 Jahre und 2 Monate). Eine Gravidität in dieser Gruppe wurde nicht bekannt.

7.4 Ursachenklärung bei Sterilität:

7.4a Corpus-Luteum-Phase vor Operation:

Corpus-Luteum-Phase unauffällig:
2 Patientinnen.

Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz:
1 Patientin.

7.4b Corpus-Luteum-Phase nach Operation:

Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz:
1 Patientin.

7.4c Sims-Huhner-Test vor Operation:

positiv: 5 Patientinnen.
mehrfach negativ: 1 Patientin.

7.4d Sims-Huhner-Test nach Operation:

positiv: 1 Patientin.

7.4e Hysterosalpingographie vor Operation:

unauffällig: 1 Patientin.
Tube einseits auffällig: 4 Patientinnen.
Tuben beidseits auffällig: 2 Patientinnen.

7.4f Blauprobe bei Operation oder früher:

unauffällig: 5 Patientinnen.
Tube einseits auffällig: 1 Patientin.
Tuben beidseits auffällig: 4 Patientinnen.

7.4g Hysterosalpingographie oder Blauprobe nach Operation:

unauffällig: 3 Patientinnen.
Tube einseits auffällig: 1 Patientin.

7.4h Spermiogramm des Partners:

normal: bei 9 Partnern.

7.5 Zusammenfassende Beurteilung von Hinweisen auf zusätzliche Sterilitätsursachen außer der Endometriose:

Von elf Sterilitätspatientinnen ergaben sich bei sieben Hinweise auf zusätzliche Sterilitätsursachen außer der Endometriose. Bei fünf Frauen konnte der Verschluß einer Tube nicht durch endometriotischen Befall erklärt werden. Darunter zeigten drei Frauen eine doppelseitige Tubenundurchlässigkeit, wobei die kontralateralen Adnexe Endometriose aufwiesen. Eine der fünf Patientinnen bot außerdem eine Corpus-Luteum-Insuffizienz.

Von den anderen zwei Patientinnen hatte die eine eine Corpus-Luteum-Insuffizienz, die andere einen wiederholt negativen Sims-Huhner-Test bei unauffälligem Spermiogramm des Partners.

OPERATION UND KONSEKUTIVE GESTAGENTHERAPIE

1 Darstellung des Krankengutes:

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kamen zur postoperativen Gestagentherapie 17-∝- Äthinyl - 3 - desoxo - 19 - nortestosteron = Lynestrenol (Orgamentril ^{R}) oder 17-∝- Äthinyl - 19 - nortestosteron - acetat = Norethisteron - acetat (Primolut - Nor ^{R}) zur Anwendung.
Nicht alle Therapieverläufe sind ausreichend dokumentiert, daß eine Auswertung sinnvoll wäre.
14 Verläufe mit Norethisteron und 10 Verläufe mit Lynestrenol werden im folgenden wegen der chemischen Verwandtschaft der Substanzen gemeinsam dargestellt.

2 Kalendarische Daten:

2.1 Kalenderjahr des Pharmakotherapiebeginns:

Kalenderjahr	Zahl der Lynestrenol-Pat. (n=10)	Zahl der Norethisteronacetat-Pat. (n=14)
1975	5	0
1976	3	0
1977	2	3
1978	0	7
1979	0	2
1980, I-III	0	2

2.2 Alter der Patientin bei Pharmakotherapiebeginn:

Alter in Lebensjahren	Anzahl der Patientinnen (n = 24)
20 - 24	4
25 - 29	8
30 - 34	3
35 - 39	7
40 - 44	2

Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt 30,9 Jahre.

3 Operation:

3.1 Schweregrad der Endometriose:

Schweregrad	Anzahl der Pat. (n = 24)
Schwer	5
Mittelschwer	7
Leicht	12

3.2 Lokalisation:

Lokalisation	Zahl der Pat. (n = 24)
Uterus	0
Tube, einseits	1
Tube, beidseits	2
Ovar, einseits	8
Ovar, beidseits	5
Pelvines Peritoneum	8
Ligamente des Uterus	-
Sigma und Rektum	1
Appendix	0
Zervix	0
Septum rectovaginale	0
Blasenperitoneum	2
Netz, großes	1
Vaginalwand	1
Vordere Bauchwand	0
Ureter	0
Summe	36 Lokalisationen

3.3 Operatives Vorgehen:

3.3a Organerhaltende Chirurgie (n = 17):

Auf die Vagina beschränkter Eingriff, ggf. zusätzlich diagnostische Laparoskopie ohne PE:
1 Patientin. Diese war vier Jahre zuvor hysterektomiert worden.

Ausschließlich Laparoskopie mit PE:
4 Patientinnen.

Ausschließlich Laparoskopie mit PE und Koagulation:
5 Patientinnen.

Organerhaltende Resektion von Endometriomen:
7 Patientinnen.

3.3b Vorgehen mit Organentnahme (n = 7):

Hysterektomie mit teilweiser Entnahme der Adnexe:
2 Patientinnen.
Teilweise Entnahme der Adnexe ohne Hysterektomie:
5 Patientinnen.

3.4 Ausdehnung des operativen Vorgehens bezüglich Genitalfunktion:

Ausdehnung des operativen Vorgehens	Zahl der Pat. (n = 24)
Erhalt der Konzeptionsfähigkeit	21
Erhalt von funktionstüchtigem Ovarialgewebe	3
Kastration	0

4 Postoperative Pharmakotherapie:

4.1 Formaler Ablauf:
4.1a Zeitintervall zwischen Operation und Pharmakotherapiebeginn:

Pharmakotherapiebeginn im Anschluß an die Operation:
19 Patientinnen.
Zeitintervall von 1 Monat:
1 Patientin.
Zeitintervall von 3 Monaten:
2 Patientinnen.
Zeitintervall von 5 Monaten:
1 Patientin.

Zeitintervall von 30 Monaten:
1 Patientin.

4.1b Dosierung:

Lynestrenol (n = 9)

Durchschnittliche Dosis:
5 mg/die: 4 Patientinnen.
10 mg/die:3 Patientinnen.
15 mg/die:2 Patientinnen.

Norethisteronacetat (n = 11):

Im allgemeinen wurde in der dritten Pharmakotherapiewoche eine Anfangsdosis von 20 mg/die erreicht.

Durchschnittliche Dosis:
10 mg/die: 2 Patientinnen.
15 bis 20 mg/die: 3 Patientinnen.
20 mg/die: 6 Patientinnen.

4.1c Rhythmus der Medikation:

Dauermedikation bei allen Patientinnen.

4.1d Einnahmedauer:

Zeit in Monaten	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	26
Zahl der Pat.(n=23)	1	2	3	3	4	0	3	2	3	1	1

Die durchschnittliche Einnahmedauer bei 23 Patientinnen beträgt 8,3 Monate.

Ausschließlich einer 26-monatigen Therapiedauer beträgt die Durchschnittsdauer bei 22 Patientinnen 7,5 Monate.

4.2 Wirkung auf die Endometriose:

4.2a Schmerzen:

Fünf Frauen waren praeoperativ beschwerdefrei, während 19 Schmerzen angaben. Zweimal ist die Beschwerdesymptomatik unter der Therapie nicht dokumentiert.
Von den verbleibenden 17 Patientinnen wurden zehn unter der Therapie beschwerdefrei, drei berichteten über Linderung der Beschwerden. Dieser Therapieerfolg ereignete sich bei drei Frauen im ersten Monat der Gestagentherapie, bei fünf im zweiten Einnahmemonat. Bei den restlichen fünf ist ein Zeitpunkt nicht angegeben (Therapiedauer hier: fünf, sechs, zehn, elf und zwölf Monate).
Vier Patientinnen klagten über unveränderte Schmerzen während der Gestagentherapie.

Von letzteren drei Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 10, 15, 18.

4.2b Tumor:

Drei Frauen wiesen postoperativ noch palpable Endometriome auf. In einem Fall verschwand der Befund unter der Gestagentherapie, während die anderen zwei Befunde unbeeinflußt blieben.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 3, 10 (Tumor verschwunden), 15.

4.2c Relaparoskopie bei Therapieende:

Vier Patientinnen unterzogen sich bei Ende der Gestagentherapie oder kurze Zeit nach deren Beendigung einer Rela-

paroskopie zur Befundkontrolle. Zweimal fanden sich weder Endometrioseherde noch Adhäsionen. In einem Fall wurden Adhäsionen gesehen, aber keine Endometriose mehr. Bei einer Frau hatte sich der endometriotische Befall nur teilweise zurückgebildet, was dann zu einem radikalen chirurgischen Vorgehen Anlaß gab.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 11, 14, 18, 30.

4.2d Mißerfolge:

Ein per laparoskopiam gesicherter Mißerfolg wurde oben beschrieben. Auch die zwei erwähnten Verläufe mit palpatorisch weiterhin nachweisbaren Endometriomen müssen als Mißerfolge bewertet werden.
Zwei Patientinnen klagten zudem über Schmerzen, die durch die Gestagentherapie unbeeinflußt blieben.
Einmal lag eine schwere, zweimal eine leichte Endometriose zugrunde.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 3, 15, 18.

4.3 Nebenwirkungen:
4.3a Zwischenblutung:

aa) Auftreten mindestens einer Zwischenblutung bei Therapieverlaufen über drei Monaten (n = 14):
5 Patientinnen.

ab) Zeitpunkt der ersten Zwischenblutung (n = 4):
Zweiter Einnahmemonat: 2 Patientinnen.
Vierter Einnahmemonat: 1 Patientin.
Sechster Einnahmemonat: 1 Patientin.

ac) Dosis bei der ersten Zwischenblutung (n = 5):
10 mg Lynestrenol/die: 2 Patientinnen.
15 mg Norethisteronacetat/die: 1 Patientin.
20 mg Norethisteronacetat/die: 2 Patientinnen.

ad) Dosissteigerung als Konsequenz (n = 5):
2 Patientinnen.

ae) Auftreten weiterer Zwischenblutungen (n = 3):
2 Patientinnen, jeweils bis zu einer Maximaldosis von 20 mg Norethisteronacetat/die.

4.3b Sonstige Nebenwirkungen:

Lfd Nr.	Art der Nebenwirkung und deren Ausprägungsmöglichkeit	Zahl der Pat.	Zeitpunkt des Ereignisses (Angabe des Einnahmemonats)	Dosis zum angegeben. Zeitpunkt in mg/die Lynestrenol	Dosis zum angegeben. Zeitpunkt in mg/die Norethisteronacetat
1	Max. Körpergewichtsveränderung	13			
1a	Abnahme um 2 - 3 kg	1	5.Mon.	15mg	
1b	Zunahme um 2 - 3 kg	2	3.Mon:1Pat 11.M.:1Pat		20mg:1Pat 15mg:1Pat
1c	Zunahme um 3 - 5 kg	4	3.Mon:1Pat 3.Mon:1Pat 6.Mon:1Pat 7.Mon:1Pat	10mg:1Pat 15mg:1Pat	 20mg:1Pat 15mg:1Pat
1d	Zunahme um mehr als 5 kg (10 kg)	4	4.Mon:2Pat 10.M.:1Pat 11.M.:1Pat		20mg:2Pat 20mg:1Pat 20mg:1Pat
1e	Zunahme unbekannter Größe	2			

Lfd Nr.	Art der Nebenwirkung und deren Ausprägungsmöglichkeit	Zahl der Pat.	Zeitpunkt des Ereignisses (Angabe des Einnahmemonats)	Dosis zum angegeben. Zeitpunkt in mg/die Lynestrenol	Dosis zum angegeben. Zeitpunkt in mg/die Norethisteronacetat
2	Oedeme	2			
2a	Neuauftreten von Oedemen	1	3.Mon.	10mg	
2b	Verschlechter. bestehend.Oed.	1	4.Mon.		20mg
3	Akne	1			
3a	Neuauf.Akne	1	5.Mon.	15mg	
4	Kopfschmerz, Übelkeit	1	9.Mon.		20mg

4.3c Therapieabbruch wegen Nebenwirkung:

Eine Gestagentherapie wurde wegen Oedemen bei vorbestehender Oedemneigung und Gewichtszunahme von zehn kg nach vier Monaten beendet. Ein weiterer Grund für den Abbruch lag hier in der Unbeeinflußbarkeit der Beschwerden und des Palpationsbefundes.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 15.

5 Verlaufskontrolle der Endometriose nach Therapieschluß:

5.1 Beobachtungszeitraum:

Zeit (Mon.)	2	3	6	7	18	19	22	25	29	34	38	41	45
Pat. (n=15)	15	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1

5.2 Verlaufskriterien:

5.2a Schmerzen (n = 14):

Elf bei Therapieende beschwerdefreie Patientinnen blieben unter der Kontrolle nach Beendigung der Gestagentherapie ohne Beschwerden. Eine Frau, die während der Therapie Beschwerdelinderung angegeben hatte, entwickelte danach keine stärkeren Schmerzen.
Zwei Patientinnen aber, die eine bei Therapieende schmerzfrei, die andere mit Linderung der Beschwerden, klagten nach Therapie über eine Verschlechterung des subjektiven Befindens.

Von letzteren eine Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 14.

5.2b Tumor (n = 15):

In vierzehn Fällen blieb der Palpationsbefund nach Therapie unauffällig.
Bei einer Patientin kam 25 Monate nach Therapieende ein Adnextumor zur Beobachtung. An dieser Lokalisation war bei der ersten Operation keine Endometriose nachgewiesen worden. Die nach weiteren vier Monaten vorgenommene Relaparotomie zeigte dort Endometriome.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 6.

5.2c Rezidiv:

Ein Verlauf mit Rezidiv ist oben beschrieben. Bei der Erstoperation lag eine mittelschwere Endometriose vor.
Die Verschlechterung des subjektiven Befindens nach Therapie bei zwei Patientinnen konnte einen Verdacht auf Endometrioserezidiv nicht hinreichend begründen.

6 Zyklus:

6.1 Zyklus vor Operation:

6.1a Durchschnittliche Blutungsdauer:

Eine Patientin war früher hysterektomiert worden.
Die durchschnittliche Blutungsdauer bei 22 Patientinnen beträgt 4,6 Tage.

6.1b Durchschnittliche Blutungsstärke:

Blutungsstärke	Anzahl der Pat. (n = 15)
Normal	12
Hypermenorrhoe	2
Hypomenorrhoe	1

6.2 Zyklusveränderung nach Therapie gegenüber Zustand vor Operation:

6.2a Änderung der Zyklusdauer:

Keine oder geringfügige Änderung von max. ± 2 Tagen:
8 Patientinnen.

Kürzer um vier Tage:
1 Patientin.

6.2b Änderung der Schwankungsbreite in der Zyklusdauer:

Vor und nach Therapie nur geringfügige Schwankungen bis zu fünf Tagen Differenz:
8 Patientinnen.

Erhebliche Schwankungen neuaufgetreten:
1 Patientin.

6.2c Änderung der durchschnittlichen Blutungsdauer:

Dauer konstant: 6 Patientinnen.
Dauer kürzer : 2 Patientinnen.
Dauer länger : 2 Patientinnen.

6.2d Änderung der durchschnittlichen Blutungsstärke:

Blutungsstärke konstant: 1 Patientin.

6.2e Änderung der Basaltemperatur:

Vor und nach Therapie bipasisch: 1 Patientin.
Monophasisch zu wechselnd : 1 Patientin.
Monophasisch zu biphasisch: 1 Patientin.

Bei der erstgenannten Patientin blieb die durchschnittliche Dauer der hypothermen wie der hyperthermen Phase konstant.

7 Fertilität:

7.1 Fertilität vor Operation:
7.1a Gesamtzahl der Graviditäten:

Zahl der Graviditäten	0	1	2
Zahl der Pat. (n = 24)	12	4	8

Die durchschnittliche Anzahl der Graviditäten bei 24 Patientinnen beträgt 0,8.

7.1b Zahl der Lebendgeburten

Zahl der Lebendgeburten	0	1	2
Zahl der Patientinnen (n = 24)	14	4	6

Die durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten bei 24 Patientinnen beträgt 0,7.

7.1c Zahl der Aborte:

Zahl der Aborte	0	1
Zahl der Pat. (n = 14)	20	4

Die durchschnittliche Anzahl der Aborte bei 24 Patientinnen beträgt 0,2.

7.1d Zeitpunkt der letzten Konzeption:

Zeit vor Operation in Jahren	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5 u. mehr
Zahl der Patientinnen (n = 11)	1	3	0	1	0	6

7.1e Komplikationen während der letzten Gravidität:

Art der Komplikation	Zahl Pat. (n = 12)
komplikationsloser Verlauf	7
Totgeburt	0
Abort, spontan	2
artifiz.Abort aus mediz.Indik., außer EG	0
artifiz.Abort aus kindlicher Indikation	0
artifiz.Abort aus sonst.Indik., außer EG	1
Abortverlauf unklar	1
Extrauteringravidität (EG)	0
sonstige Komplikation	1

7.2 Fertilität nach Therapie:

Für die Betrachtung der Fertilität nach Therapie scheiden aus der Gesamtzahl der 21 ohne Mißerfolg abgeschlossenen Gestagenbehandlungen drei hysterektomierte Frauen aus. Bei 15 dieser Patientinnen war eine Verlaufskontrolle nach Therapie möglich. Der überblickte Zeitraum wurde oben dargestellt (siehe Seite 62, dort Punkt 5.1).
Drei Frauen konzipierten nach Therapie:
Eine 26-jährige Patientin mit primärer Sterilität wurde im ersten Zyklus danach gravide. Sie unterzog sich der Schwangerschaftsüberwachung nur während der ersten sechs Monate in der UFK Tübingen. Bis dahin verlief die Gravidität unauffällig.
Eine weitere 26-jährige Frau konzipierte zwei Monate nach Therapie und wurde mittels Forceps entbunden. Eine Gravidität war 18 Monate praeoperativ als Abortus incompletus verlaufen.
27 Monate nach Therapie konzipierte eine 30-jährige Patientin mit primärer Sterilität. Die Gravidität wurde mit dem Vacuumextraktor entwickelt.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 1, 2,7.

7.3 Sterilität:

Acht von 24 Patientinnen, bzw. sieben von 21 Frauen, deren Behandlung nicht wegen Mißerfolg abgebrochen wurde, klagten über Sterilität. Die Sterilität war hier sechsmal primärer, einmal sekundärer Natur. Bei fünf Frauen war eine Verlaufskontrolle nach Therapie möglich. Deren Dauer beträgt in Monaten: 2, 7, 25, 38, 45. Eine Patientin konzipierte im ersten Zyklus, eine andere 27 Monate nach Therapie.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 1, 2.

7.4 Ursachenklärung bei Sterilität (n = 7):
7.4a Corpus-Luteum-Phase vor Operation:

Zyklus nicht biphasisch:
1 Patientin.

Corpus-Luteum-Phase unauffällig:
1 Patientin.

Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz:
1 Patientin.

7.4b Corpus-Luteum-Phase nach Therapie:

Corpus-Luteum-Phase unauffällig:
2 Patientinnen.

7.4c Sims-Huhner-Test vor Operation:

positiv: 2 Patientinnen.

7.4d Sims-Huhner-Test nach Therapie:

positiv: 1 Patientin.

7.4e Hysterosalpingographie vor Operation:

unauffällig: 1 Patientin.
Tube einseits auffällig: 1 Patientin.

7.4f Blauprobe bei Operation oder früher:

unauffällig: 1 Patientin.
Tuben beidseits auffällig: 1 Patientin.

7.4g Hysterosalpingographie oder Blauprobe nach Therapie:

unauffällig: 4 Patientinnen.
Tube einseits auffällig: 1 Patientin.

7.4h Spermiogramm des Partners:

normal: bei vier Partner.

7.5 Zusammenfassende Beurteilung von Hinweisen auf zusätzliche Sterilitätsursachen außer der Endometriose:

Es ergaben sich bei drei von sieben Sterilitätspatientinnen Hinweise auf zusätzliche Sterilitätsursachen.
Bei zwei Frauen konnte ein einseitiger Tubenverschluß nicht durch Endometriose erklärt werden. Eine dieser Patientinnen bot zusätzlich eine Corpus-Luteum-Insuffizienz. Diese kam ebenfalls bei einer dritten Patientin zur Beobachtung.

Bei den zwei Sterilitätspatientinnen, die konzipierten, lagen keine Hinweise auf zusätzliche Sterilitätsursachen vor.

OPERATION UND KONSEKUTIVE DANAZOLTHERAPIE

1 Darstellung des Krankengutes:

Im angegebenen Zeitraum kam in 36 Fällen von histologisch gesicherter Endometriose Danazol zur Anwendung.
Neunmal wurde auf eine weitere Darstellung verzichtet, weil lediglich eine kurzdauernde praeoperative Behandlung durchgeführt wurde (n = 2),
oder weil die Patientinnen die Therapie ohne ersichtlichen Grund abbrachen (n = 5),
oder weil die Überwachung außerhalb geschah, ohne daß die Patientin wieder vorgestellt wurde (n = 2).
Die verbleibenden 27 Verläufe werden im folgenden dargestellt.

2 Kalendarische Daten:

2.1 Kalenderjahr des Pharmakotherapiebeginns:

Kalenderjahr	Anzahl der Patientinnen (n = 27)
1978	6
1979	19
1980, I-III	2

2.2 Alter der Patientin bei Pharmakotherapiebeginn:

Alter in Lebensjahren	Anzahl der Patientinnen (n = 27)
20 - 24	2
25 - 29	9
30 - 34	11
35 - 39	4
40 - 44	1

Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt 30,6 Jahre.

3 Operation:

3.1 Schweregrad der Endometriose:

Schweregrad	Zahl der Patientinnen (n = 27)
Schwer	3
Mittelschwer	6
Leicht	18

3.2 Lokalisation:

Lokalisation	Zahl der Pat. (n = 27)
Uterus	1
Tube, einseits	1
Tube, beidseits	0
Ovar, einseits	5
Ovar, beidseits	5
Pelvines Peritoneum	9
Ligamente des Uterus	12
Sigma und Rektum	0
Appendix	0
Zervix	0
Septum rectovaginale	1
Blasenperitoneum	1
Netz, großes	0
Vaginalwand	3
Vordere Bauchwand	0
Ureter	0
Summe	38 Lokalisationen

3.3 Operatives Vorgehen:

3.3a Organerhaltende Chirurgie (n = 20):

Auf die Vagina beschränkter Eingriff, ggf. zusätzlich diagnostische Laparoskopie ohne PE:
1 Patientin.

Ausschließlich Laparoskopie mit PE:
9 Patientinnen.

Ausschließlich Laparoskopie mit PE und Koagulation:
6 Patientinnen.

Organerhaltende Resektion von Endometriomen:
4 Patientinnen.

3.3b Vorgehen mit Organentnahme (n = 7):

Hysterektomie, einmal mit teilweiser Entnahme der Adnexe:
2 Patientinnen.

Teilweise Entnahme der Adnexe ohne Hysterektomie:
5 Patientinnen.

3.4 Ausdehnung des operativen Vorgehens bezüglich Genitalfunktion:

Ausdehnung des operativen Vorgehens	Zahl der Pat. (n = 27)
Erhalt der Konzeptionsfähigkeit	25
Erhalt von funktionstüchtigem Ovarialgewebe	2
Kastration	0

4 Postoperative Pharmakotherapie:

4.1 Formaler Ablauf

4.1a Zeitintervall zwischen Operation und Pharmakotherapiebeginn:

Pharmakotherapiebeginn im Anschluß an die Operation:
21 Patientinnen.

Zeitintervall von 1 Monat:
1 Patientin.

Zeitintervall von 2 Monaten:
1 Patientin.

Zeitintervall von 4 Monaten:
1 Patientin.

Zeitintervall von 15 Monaten:
1 Patientin.

Zeitintervall von 26 Monaten:
1 Patientin.

Zeitintervall von 45 Monaten:
1 Patientin.

4.1b Dosierung:

Durchschnittliche Dosis:
weniger als 600 mg/die: 4 Patientinnen
600 mg/die: 15 Patientinnen.
600 bis 800 mg/die: 8 Patientinnen.

4.1c Rhythmus der Medikation:

Dauermedikation bei allen Patientinnen.

4.1d Einnahmedauer:

Bei acht Patientinnen gab das Auftreten von Nebenwirkungen Anlaß zum Abbruch der Danazoltherapie. Dies ereignete sich bei vier Patientinnen nach einem Monat, bei je einer weiteren Patientin nach zwei, vier, fünf und sechs Monaten. Die durchschnittliche Einnahmedauer bei den acht Frauen beträgt 2,6 Monate.
Die Einnahmedauer der verbleibenden 19 Patientinnen ist im folgenden dargestellt.

Zeit in Monaten	6	8	9	10	14
Zahl der Pat. (n = 19)	1	3	9	5	1

Die durchschnittliche Einnahmedauer bei diesen 19 Patientinnen beträgt 9,2 Monate.

4.2 Wirkung auf die Endometriose (n = 19):
4.2a Schmerzen:

Sieben Frauen waren praeoperativ beschwerdefrei, während zwölf Schmerzen angaben. Zweimal ist die Beschwerdesymptomatik unter der Therapie nicht dokumentiert.
Von der verbleibenden zehn Patientinnen wurden alle unter der Therapie beschwerdefrei. Dieser Therapieerfolg ereignete sich bei fünf Frauen im ersten Monat der Danazoltherapie, bei einer im zweiten Einnahmemonat. Bei den restlichen vier ist ein Zeitpunkt nicht angegeben (Therapiedauer hier: sechs, acht, neun und 14 Monate).

Von den acht nach dem Auftreten von Nebenwirkungen abgebrochenen Danazolbehandlungen seien drei Verläufe dargestellt, deren Dauer drei Monate überschritt (vier bis sechs Monate): Eine Patientin war schon praeoperativ beschwerdefrei, wäh-

rend zwei über Beschwerden klagten. Von diesen gab die eine im ersten Einnahmemonat Beschwerdefreiheit an, die andere berichtete im vierten Monat über Beschwerdelinderung.

4.2b Tumor:

Von 19 Frauen wiesen vier postoperativ, vor Beginn der Danazoleinnahme palpable Endometriome auf. Zweimal verschwand der Befund während der Therapie. In einem Fall verringerte sich die Größe des Tumors, der aber weiterhin nachweisbar blieb. Bei der vierten Patientin blieb der Befund unbeeinflußt.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 4 (Tumor unbeeinflußt), 15 (Tumor verringert), 20 und 26 (Tumor verschwunden).

Von den drei Frauen mit Abbruch der Danazoltherapie nach dem Auftreten von Nebenwirkungen, deren Einnahmedauer drei Monate überschritt, wiesen zwei vor Danazoleinnahme palpable Endometriome auf. In beiden Fällen konnte innerhalb der kurzen Einnahmezeit eine Verkleinerung des Befundes beobachtet werden.

4.2c Relaparoskopie bei Therapieende:

Sechs Patientinnen unterzogen sich bei Ende der Danazoltherapie oder kurze Zeit nach deren Beendigung einer Relaparoskopie zur Befundkontrolle. Einmal fanden sich weder Endometrioseherde noch Adhäsionen. In drei Fällen wurden Adhäsionen gesehen, aber keine Endometriose mehr. Bei einer Frau hatte sich der endometriotische Befall nur teilweise zurückgebildet, was Anlaß zu einer anschließenden Gestagentherapie gab. Bei der sechsten Patientin zeigte sich ein durch die Danazoltherapie unbeeinflußter Endometrioseherd. Von einer Fortsetzung der Danazoleinnahme wurde zunächst Abstand genommen, da die Patientin Kinderwunsch äußerte.
Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 4, 17, 19, 25, 26, 31.

4.2d Mißerfolge:

Zwei laparoskopisch nachgewiesene Mißerfolge und zwei Fälle mit palpablen Endometriomen nach längerer Danazoleinnahme wurden oben beschrieben. Da ein Ergebnis klinisch und laparoskopisch erfaßt ist, bleiben drei Verläufe, die als Mißerfolge bewertet werden müssen.
Einmal lag eine schwere, zweimal eine leichte Endometriose zugrunde.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 4, 15, 19.

4.3 Nebenwirkungen:
4.3a Zwischenblutung:

aa) Auftreten mindestens einer Zwischenblutung bei Therapeiverläufen über drei Monaten (n = 16):
12 Patientinnen.

ab) Zeitpunkt der ersten Zwischenblutung (n = 12):
Erster Einnahmemonat : 7 Patientinnen.
Dritter Einnahmemonat: 4 Patientinnen.
Vierter Einnahmemonat: 1 Patientin.

ac) Dosis bei der ersten Zwischenblutung (n = 12):
300 mg/die: 1 Patientin, die anfangs irrtümlich zu niedrige Dosis einnahm.
600 mg/die: 11 Patientinnen.

ad) Dosissteigerung als Konsequenz (n = 12):
7 Patientinnen.

ae) Auftreten weiterer Zwischenblutungen (n = 11):
6 Patientinnen, davon in drei Fällen bis zu einer Maximaldosis von 800 mg/die.

4.3b Sonstige Nebenwirkungen (n = 27):

Lfd. Nr.	Art der Nebenwirkung und deren Ausprägungsmöglichkeit	Zahl der Pat.	Zeitpunkt des Ereignisses (Angabe des Einnahmemon.)	Dosis zum angegebenen Zeitpunkt in mg/die
1	Max. Körpergewichtsveränder.	13		
(1a)	Abnahme um 20 kg durch Nulldiät	1	9.Mon.	600mg
1b	Zunahme um 3 - 5 kg	4	6.Mon.:1Pat. 6.Mon.:1Pat. 7.Mon.:1Pat. 9.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat. 800mg:1Pat. 800mg:1Pat. 300mg:1Pat.
1c	Zunahme um 5 - 10 kg	8	2.Mon.:1Pat. 4.Mon.:1Pat. 5.Mon.:1Pat. 6.Mon.:1Pat. 6.Mon.:2Pat. 10.Mon.:1Pat. 11.Mon.:1Pat.	800mg:1Pat. 600mg:1Pat. 600mg:1Pat. 600mg:1Pat. 800mg:2Pat. 600mg:1Pat. 400mg:1Pat.
2	Akne	6		
2a	Neuauftreten von Akne	4	2.Mon.:1Pat. 5.Mon.:1Pat. 5.Mon.:1Pat. 6.Mon.:1Pat.	800mg:1Pat. 600mg:1Pat. 800mg:1Pat. 800mg:1Pat.
2b	Verschlechterung bestehender Akne	2	4.Mon.:1Pat. 9.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat. 600mg:1Pat.

Lfd. Nr.	Art der Nebenwirkung und deren Ausprägungsmöglichkeit	Zahl der Pat.	Zeitpunkt des Ereignisses (Angabe des Einnahmemon.)	Dosis zum angegebenen Zeitpunkt in mg/die
3	Veränder. der Mammagröße	6		
3a	Mammae kleiner	6	3.Mon.:2Pat. 4.Mon.:1Pat. 7.Mon.:1Pat. 7.Mon.:1Pat. 9.Mon.:1Pat.	600mg:2Pat. 600mg:1Pat. 600mg:1Pat. 800mg:1Pat. 600mg:1Pat.
4	Hirsutismus	4		
4a	Neuauftreten von Hirsutismus	2	3.Mon.:1Pat. 4.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat. 600mg:1Pat.
4b	Verschlecht. von bestehend. Hirs.	2	1.Mon.:1Pat. 3.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat. 800mg:1Pat.
5	Stimmlagenveränd.	4		
5a	Stimme tiefer (hier:Laryngitis?)	4	5.Mon.:1Pat. 5.Mon.:1Pat. 9.Mon.:1Pat. 10.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat. 800mg:1Pat. 800mg:1Pat. 800mg:1Pat.
6	Seborrhoe	2		
6a	Neuauftreten von Seborrhoe	2	6.Mon.:2Pat.	800mg:2Pat.
7	Oedeme	2		
7a	Neuauftreten von Oedemen	2	1.Mon.:2Pat.	600mg:2Pat.

Lfd. Nr.	Art der Nebenwirkung und deren Ausprägungsmöglichkeit	Zahl der Pat.	Zeitpunkt des Ereignisses (Angabe des Einnahmemon.)	Dosis zum angegebenen Zeitpunkt in mg/die
8	Hautausschlag, Neuauftreten von	2	1.Mon.:1Pat. 1.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat. 800mg:1Pat.
9	Haarausfall, Neuauftreten von	2	1.Mon.:2Pat.	600mg:2Pat.
10	Muskelhypertrophie	1	4.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat.
11	Schwindel	1	1.Mon.:1Pat.	800mg:1Pat.
12	Juckreiz. Heißhunger	1	1.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat.
13	Krampfanfall	1	8.Mon.:1Pat.	600mg:1Pat.

4.3c Therapieabbruch wegen Nebenwirkung (n = 27):

Bei acht Patientinnen führten Nebenwirkungen zum Absetzen der Danazoltherapie. Diese Verläufe sind im folgenden dargestellt.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 10, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 30.

Lfd. Nr. der Pat.	Nebenwirkung, Art und Ausprägung des Ereignisses	Zeitpunkt des Ereignisses (Einnahmemonat)	Dosis zum angegeben. Zeitpunkt in mg/die	Einnahmedauer bis Therapieabbruch
1	Auftreten eines Hautausschlags bei bekannter Allergieneigung	1. Monat	800 mg	1 Monat
2	Auftreten eines Hautausschlags bei bekannter Allergieneigung	1. Monat	600 mg	1 Monat
	Auftreten von Haarausfall	1. Monat	600 mg	
3	Auftreten von Oedemen	1. Monat	600 mg	1 Monat
4	Auftreten von Oedemen	1. Monat	600 mg	1 Monat
	Auftreten von Haarausfall	1. Monat	600 mg	
	Auftreten von Juckreiz, Heißhunger	1. Monat	600 mg	
5	Auftreten von Schwindel	1. Monat	800 mg	2 Monate

Lfd. Nr. der Pat.	Nebenwirkung, Art und Ausprägung des Ereignisses	Zeitpunkt des Ereignisses (Einnahmemonat)	Dosis zum angegeben. Zeitpunkt in mg/die	Einnahmedauer bis Therapieabbruch
6	Verschlechterung von bestehendem Hirsutismus	1. Monat	600 mg	4 Monate
	Max. Körpergew.-zunahme um 6 kg	4. Monat	600 mg	
	Verschlechterung bestehend. Akne	4. Monat	600 mg	
	Verkleinerung der Mammae	4. Monat	600 mg	
	Hypertrophie der Schultermuskulat.	4. Monat	600 mg	
7	Verkleinerung der Mammae	3. Monat	600 mg	5 Monate
	Max. Körpergew.-zunahme um 10 kg	5. Monat	600 mg	
	Vertiefung der Stimmlage	5. Monat	600 mg	
8	Auftreten v.Akne	2. Monat	800 mg	6 Monate
	Verschlechterung von bestehendem Hirsutismus	3. Monat	800 mg	
	Max. Körpergew.-zunahme um 6 kg	2. Monat	800 mg	
	Vertiefung der Stimmlage	5. Monat	800 mg	
	Auftreten von Seborrhoe	6. Monat	800 mg	

5 Verlaufskontrolle der Endometriose nach Therapieabschluß:

5.1 Beobachtungszeitraum:

Zeit (Mon)	1	2	3	4	6	8	11	12	16	17	26	27
Pat. (n=9)	9	8	7	6	5	4	4	3	3	2	2	0

5.2 Verlaufskriterien:

5.2a Schmerzen (n = 9):

Von neun bei Therapieende beschwerdefreien Patientinnen blieben sechs unter der Kontrolle nach Beendigung der Danazoleinnahme ohne Beschwerden. Zwei Frauen gaben geringe Beschwerden an, die leichter als die praeoperativ geäußerten waren.
Eine Patientin klagte ab dem sechsten Monat nach Therapie über zunehmende Dauerschmerzen. Die Relaparotomie nach einem weiteren Monat zeigte ein Endometriom, was dann zu einem radikalen chirurgischen Vorgehen Anlaß gab.

Kasuistiken der drei letztgenannten Patientinnen: Fallbeschreibungen Nr. 16, 17, 20 (Reoperation).

5.2b Tumor (n =9):

In acht Fällen blieb der Palpationsbefund nach Therapie unauffällig.
Bei einer Patientin kam sieben Monate nach Therapieende ein Adnextumor zur Beobachtung. Wie oben beschrieben, zeigte die Relaparotomie dort ein Endometriom. An dieser Lokalisation war bei der ersten Operation ein kleiner Endometrioseherd beschrieben worden.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 20.

5.2c Rezidiv:

Ein Verlauf mit Rezidiv ist oben beschrieben. Bei der Erstoperation lag eine mittelschwere Endometriose vor.

6 Zyklus:

6.1 Zyklus vor Operation:

6.1a Durchschnittliche Blutungsdauer:

Die durchschnittliche Blutungsdauer bei 26 Patientinnen beträgt 5,3 Tage.

6.1b Durchschnittliche Blutungsstärke:

Blutungsstärke	Anzahl der Patientinnen (n = 13)
Normal	10
Hypermenorrhoe	2
Hypomenorrhoe	1

6.2 Zyklusveränderung nach Therapie gegenüber Zustand vor Operation:

6.2a Änderung der Zyklusdauer:

Keine oder geringfügige Änderung von max. ± 2 Tagen:
5 Patientinnen.

Kürzer um vier Tage:
1 Patientin.

6.2b Änderung der Schwankungsbreite in der Zyklusdauer:

Vor und nach Therapie nur geringfügige Schwankungen bis zu fünf Tagen Differenz:
5 Patientinnen.

6.2c Änderung der durchschnittlichen Blutungsdauer:

Dauer konstant: 3 Patientinnen.
Dauer länger : 1 Patientin.

6.2d Änderung der durchschnittlichen Blutungsstärke:

Blutungsstärke konstant: 1 Patientin.

6.2e Änderung der Basaltemperatur:

Vor und nach Therapie biphasisch: 6 Patientinnen.

6.2f Änderung der durchschnittlichen Dauer der hypothermen Phase:

Dauer konstant: 3 Patientinnen.
Dauer länger : 1 Patientin.

6.2g Änderung der durchschnittlichen Dauer der hyperthermen Phase:

Dauer kürzer: 2 Patientinnen.
Dauer länger: 2 Patientinnen.

7 Fertilität:

7.1 Fertilität vor Operation:

7.1a Gesamtzahl der Graviditäten:

Zahl der Graviditäten	0	1	2	3
Zahl der Pat. (n = 27)	17	8	1	1

Die durchschnittliche Anzahl der Graviditäten bei 27 Patientinnen beträgt 0,5.

7.1b Zahl der Lebendgeburten:

Zahl der Lebendgeburten	0	1	2
Zahl der Pat. (n = 27)	20	5	2

Die durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten bei 27 Patientinnen beträgt 0,3.

7.1c Zahl der Aborte:

Zahl der Aborte	0	1
Zahl der Pat. (n = 27)	23	4

Die durchschnittliche Anzahl der Aborte bei 27 Patientinnen beträgt 0,2.

7.1d Zeitpunkt der letzten Konzeption:

Zeit vor Operation in Jahren	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5 u. mehr
Zahl der Patientinnen (n = 27)	1	1	1	2	1	4

7.1e Komplikationen während der letzten Gravidität:

Art der Komplikation	Zahl Pat. (n = 10)
komplikationsloser Verlauf	4
Totgeburt	0
Abort, spontan	2
artifiz.Abort aus mediz.Indik., außer EG	0
artifiz.Abort aus kindlicher Indikation	0
artifiz.Abort aus sonst.Indik., außer EG	0
Abortverlauf unklar	1
Extrauteringravidität (EG)	1
sonstige Komplikation	2

7.2 Fertilität nach Therapie:

Für die Betrachtung der Fertilität nach Therapie scheiden aus der Gesamtzahl der 27 Danazolbehandlungen zunächst drei Fälle wegen Mißerfolg der Endometriosetherapie und weitere acht Fälle wegen Therapieabbruch infolge von Nebenwirkungen aus. Nach Abzug von zwei hysterektomierten Frauen bleiben vierzehn Verläufe.
Bei acht dieser Patientinnen war eine Verlaufskontrolle nach Therapie möglich. Der überblickte Zeitraum wird im folgenden dargestellt.

Zeit in Monaten	1	2	3	4	6	11	12	16	17	26	27
Zahl der Pat. (n=8)	8	7	6	5	4	4	3	3	2	2	0

Eine Frau wurde acht Monate nach Therapie erstmals gravide. Nach Abortus imminens in der elften SSW. erfolgte Spontanpartus zum Termin.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 16.

7.3 Sterilität

Zwölf von 27 Patientinnen, bzw. neun von 16 Frauen, deren Danazoleinnahme nicht wegen Mißerfolg der Endometriosetherapie oder infolge von Nebenwirkungen abgebrochen wurde, klagten über Sterilität. Die Sterilität war hier sechsmal primärer, dreimal sekundärer Natur. Bei sieben Frauen war eine Verlaufskontrolle nach Therapie möglich. Der überblickte Zeitraum wird im folgenden dargestellt.

Zeit in Monaten	1	2	3	4	5	6	11	12	16	17	26	27
Zahl der Pat. (n=7)	7	6	5	4	4	3	3	2	2	1	1	0

Eine Gravidität in dieser Gruppe wurde nicht bekannt.

7.4 Ursachenklärung bei Sterilität (n = 9):

7.4a Corpus-Luteum-Phase vor Operation:

Corpus-Luteum-Phase unauffällig:
4 Patientinnen.

Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz:
2 Patientinnen.

7.4b Corpus-Luteum-Phase nach Therapie:

Corpus-Luteum-Phase unauffällig:
2 Patientinnen.

Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz:
4 Patientinnen.

7.4c Sims-Huhner-Test vor Operation:

positiv: 2 Patientinnen.
grenzwertig: 3 Patientinnen.

7.4d Sims-Huhner-Test nach Therapie:

positiv: 2 Patientinnen.
grenzwertig: 2 Patientinnen.
mehrfach negativ: 1 Patientin.

7.4e Hysterosalpingographie vor Operation:

unauffällig: 4 Patientinnen.
Tuben beidseits auffällig: 1 Patientin.

7.4f Blauprobe bei Operation oder früher:

unauffällig: 4 Patientinnen.
Tube einseits auffällig: 2 Patientinnen.
Tuben beidseits auffällig: 1 Patientin.

7.4g Hysterosalpingographie oder Blauprobe nach Therapie:

unauffällig: 4 Patientinnen.
Tuben beidseits auffällig: 1 Patientin.

7.4h Spermiogramm des Partners:

normal: bei 3 Partnern.
Fertilität vermutlich zweifelhaft: bei 5 Partnern.

7.5 Zusammenfassende Beurteilung von Hinweisen auf zusätzliche Sterilitätsursachen außer der Endometriose:

Es ergaben sich bei sieben von neun Sterilitätspatientinnen Hinweise auf zusätzliche Sterilitätsursachen. Diese sind im folgenden dargestellt.

1. Pat.) Fertilität des Partners vermutlich zweifelhaft.
2. Pat.) Sims-Huhner-Test grenzwertig. Kurzrock-Miller einmal negativ, nach andrologischer Therapie und Expositionsprophylaxe einmal positiv. Fertilität des Partners vermutlich zweifelhaft.
3. Pat.) Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz. Zustand nach Salpingektomie einseits bei Extrauteringravidität.
4. Pat.) Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz. Sims-Huhner-Test grenzwertig. Zustand nach Adnexektomie einseits. Kontralateraler Tubenverschluß konnte nicht durch Endometriose erklärt werden. Fertilität des Partners vermutlich zweifelhaft.
5. Pat.) Sims-Huhner-Test grenzwertig. Kurzrock-Miller einmal negativ, dito einmal nach andrologischer Therapie und Expositionsprophylaxe. Fertilität des Partners vermutlich zweifelhaft.
6. Pat.) Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz. Sims-Huhner-Test grenzwertig.
7. Pat.) Hinweis auf Corpus-Luteum-Insuffizienz. Sims-Huhner-Test mehrfach negativ. Fertilität des Partners vermutlich zweifelhaft.

IV. D I S K U S S I O N

RADIKALE CHIRURGISCHE THERAPIE

Alter der Patientinnen

Ranney, B. (1971) berichtet über 144 radikal operierte an Endometriosis externa leidende Patientinnen. Daten zur Altersverteilung in seinem Krankengut sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Zum Vergleich sind die entsprechenden Zahlen der 95 radikal operierten Frauen aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen gegenübergestellt.

Tabelle 5: Lebensalter der radikal operierten Frauen

	Ranney, B. (1971)	UFK Tübingen
Zahl der Patientinnen	144	95
Durchschnittl. Alter	44,4 J.	44,9 J.
Unter 30 Jahre	3 (3%)	2 (2%)
Postmenopause, gesamt	17 (12%)	6 (6%)
1-5 Jahre postmenopausal	12 (8%)	5 (5%)
mehr als 5 Jahre postmen.	5 (3%)	1 (1%)

Das Durchschnittsalter ist in beiden Kollektiven nahezu identisch.
Die drei unter 30-jährigen radikal operierten Frauen aus Ranneys Krankengut seien von schwerer Endometriose betroffen gewesen. Bei den zwei jungen Frauen aus dem Tübinger Kollektiv lagen Endometrioserezidive nach kombiniert chirurgisch-medikamentöser Behandlung vor. Der Schweregrad ist je einmal als schwer und als mittelschwer zu klassifizieren. Im letzteren Fall bestand zusätzlich eine maligne Systemerkrankung.
In Ranneys Untersuchung fällt der relativ große Anteil von Frauen in der Postmenopause auf. In zehn von 17 Fällen sei die Endometriose klinisch führend gewesen. Auch von anderen

Autoren wird auf die verhältnismäßig große Rolle hingewiesen, die die Endometriosis externa noch nach der Menopause spiele (85, 155).
Dem scheint - summarisch gesehen - der Bericht von Richter, K. (1973) über 23 postmenopausale Frauen unter 324 histologisch erwiesenen Fällen von Endometriosis externa recht zu geben. Zwanzigmal sei die Endometriose jedoch ein meist unerheblicher Nebenbefund gewesen.
Die sechs postmenopausalen Endometriosen im Tübinger Krankengut imponierten zweimal als Hauptbefund, viermal als Nebenbefund.
Die Proliferation des ektopen Endometriums in der Postmenopause kann durch exogene Östrogenzufuhr oder durch erhöhte Funktion der Ovarien oder der Nebennierenrinde (125) unterhalten werden. Als weitere Östrogenquelle im Alter kommt die extraglanduläre Genese aus Androgenen in Frage (113, 125), besonders bei Obesitas (101).
Außer hormonalen Reizen wird die proliferative Wirkung entzündlicher Vorgänge oder mechanischer Reize im Endometrioseberеich diskutiert (155).

Schweregrad

Die Erkrankung war bei 95 Patientinnen im Tübinger Krankengut 25mal schwerer, 39mal mittelschwerer und 31mal leichter Natur. Eine entsprechende Klassifikation radikal operierter Endometriosen liegt meines Wissens nach in der Literatur nicht vor.

Rezidive

Endometrioserezidive nach radikaler Operation wurden beschrieben (130, 155).
66 Patientinnen des Tübinger Krankengutes wurden postoperativ durchschnittlich 15 Monate lang kontrolliert. Ein Rezidiv kam nicht zur Beobachtung.

KONSERVATIVE OPERATIONEN MIT ERHALT DER VEGETATIVEN FUNKTION

Alter der Patientinnen

Ranney, B. (1970) berichtet über 129 an Endometriosis externa leidende Patientinnen, die einer Hysterektomie bei Erhalt von Ovarialgewebe zugeführt wurden. Daten zur Altersverteilung in seinem Krankengut sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Zum Vergleich sind die Zahlen von 22 entsprechend therapierten Frauen aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen gegenübergestellt.
Das durchschnittliche Alter ist in beiden Kollektiven nahezu identisch.

Tabelle 6: Lebensalter bei konservativ operierten Frauen bei alleinigem Erhalt der vegetativen Funktion

	Ranney, B. (1970)	UFK Tübingen
Zahl der Patientinnen	129	22
Durchschnittliches Alter	40,3 J.	40,6 J.
Unter 30 Jahre	4 (3%)	0
50 Jahre und älter	9 (7%)	0

Schweregrad

Die Erkrankung war bei 22 Patientinnen im Tübinger Krankengut zwölfmal mittelschwerer und zehnmal leichter Natur. Schwere Formen wurden dieser Therapieform nicht zugeführt. Eine Klassifikation in einem entsprechenden Kollektiv liegt meines Wissens nach in der Literatur nicht vor.

Rezidive

Der Erfolg dieser Therapieform wird in der Literatur an der Zahl der Endometriosebedingten Reoperationen gemessen. Ta-

belle 7 gibt einen Überblick über einige Literaturstellen.

Tabelle 7: Endometriosebedingte Reoperationen nach konservativer Operation mit alleinigem Erhalt der vegetativen Funktion

Autor	Zahl der Patient.	Zahl der Reoperation.	Beobachtungsdauer
Cashman,B.Z. (1945)	85	0	- - -
Sheets,J.L. et al. (1964)	40	1	5 Jahre und länger
Ranney,B. (1970)	129	1	- - -
Andrews,W.C. et al. (1974)	56	3	2 Jahre und länger
Hammond,C.B. et al. (1976)	13	11 (85%)	1-5 Jahre
Puolakka,J. et al. (1980)	33	0	1-4 Jahre (durchschn. 2,6 Jahre)

Die Mehrzahl der Autoren berichtet über eine sehr geringe Rezidivrate. In krassem Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Hammond, C.B. et al. (1976), die unerklärt sind. Gray, L.A. (1960) rät von dem Erhalt von Ovaranteilen nach Hysterektomie ab. Dieses Vorgehen ziehe fast sicher die Notwendigkeit eines Zweiteingriffes nach sich.
Von 22 Patientinnen im Tübinger Krankengut befanden sich acht länger als ein Jahr in postoperativer Kontrolle, davon fünf länger als zwei Jahre. In diesem Kollektiv wurde eine Endometriosebedingte Reoperation nach zwei Jahren und fünf Monaten notwendig.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 8.

KONSERVATIVE OPERATIONEN MIT ERHALT DER GENERATIVEN FUNKTION

Alter der Patientinnen

Das Durchschnittsalter der mit Erhalt der generativen Funktion konservativ Operierten in den nachstehend angegebenen Veröffentlichungen bewegt sich zwischen 27 und 32 Jahren (5, 23, 122, 144, 153, 162).
Im Tübinger Krankengut betrug das Durchschnittsalter - exklusive einer 77-jährigen Frau, die wegen Gewichtsverlustes und eines positiven Tastbefundes im Douglas einer Laparoskopie mit PE zugeführt wurde - 30,3 Jahre bei 38 Patientinnen.

Schweregrad

In der Literatur wird über die Anwendung dieser Therapieform bei leichten bis schweren Endometriosen berichtet (z.B. 1).
Im Tübinger Kollektiv war die Erkrankung 14mal mittelschwerer und 25mal leichter Natur. Bei schweren Formen wurde diese Behandlung nicht angewandt.

Rezidive

Die Rezidivrate nach konservativen Operationen mit Erhalt der reproduktiven Funktion wird in der Literatur an der Zahl der Endometriosen gemessen, die einer erneuten, meist chirurgischen Behandlung bedürfen.
Ältere Übersichtsarbeiten stammen von Brewer, J.I. et al. (1954) und Richter, K. (1964). Tabelle 8 bietet einen Überblick über einige jüngere Arbeiten.

Tabelle 8: Rezidive nach konservativer Operation mit Erhalt der generativen Funktion

Autor	Zahl Pat.	Rezidive, absolut	Rezid., prozent.	Beobachtungsdauer
Sheets,J.L. et al. (1964)	39	13	33%	5 Jahre u. länger
Green,T.H. (1966)	52	4	8%	1-12 Jahre
Ranney, B. (1970)	77	3	4%	– – –
Spangler,D.B. et al. (1971)	101	13	13%	1-10 Jahre (Ø 4,5 J.)
Andrews,W.C. et al. (1974)	80	29	36%	2 Jahre u. länger
Hammond,C.B. et al. (1976)	12	3	25%	1-12 Jahre (Ø 2,9 J.)
Schenken,R.S. et al. (1978)	117	28	24%	3 Jahre u. länger
Rock, J.A. et al. (1981)	214	29	13,5%	2-74 Monate (Ø 30 Mon.)

Die berichteten Rezidivquoten schwanken um den Faktor zehn. Ihre Höhe wird beeinflußt durch die Beobachtungsdauer, Schweregrad der Erkrankung, postoperative Gravidität und andere Faktoren.

Abhängigkeit der Rezidivrate von der Beobachtungsdauer

Zwischen Beginn der Studie und Veröffentlichung liegen bei Schenken, R.S. et al. (1978) sieben Jahre, d.h. die Patienten wurden maximal ca. 6 - 7 Jahre kontrolliert. Als durchschnittliches Zeitintervall zwischen Erst- und Reoperation errechnen die Autoren 14 - 33 Monate je nach Untergruppe. Bei einer Beobachtungszeit von mindestens drei Jahren wird eine Rezidivrate von 24% berichtet.
Bei Andrews, W.C. et al. (1974) reicht der Beginn der Studie bei Veröffentlichung 17 Jahre zurück. Das durchschnitt-

liche Zeitintervall bis zur Reoperation beträgt hier 8,6 Jahre. Die Rezidivquote erreicht bei mindestens zweijähriger Beobachtungsdauer 36%.
Übereinstimmend meint Behrman, S.J. (1976), daß mit 30 bis 36% Reoperationen nach durchschnittlich neun Jahren gerechnet werden müsse.
Diese nach vielen Jahren wegen Endometriose durchgeführten Zweitoperationen werden bei relativ kurzer Beobachtungsdauer selbstverständlich nicht erfaßt.

Abhängigkeit der Rezidivrate vom Schweregrad

Mehrere Autoren berichten über eine Abhängigkeit der Rezidivrate vom Schweregrad der Erkrankung (70, 153).
Schenken, R.S. et al. (1978) errechnen 14%, 23% und 42% Reoperationen nach leichter, mittelschwerer und schwerer Endometriose.

Abhängigkeit der Rezidivrate von postoperativer Gravidität

Von 117 mindestens drei Jahre von Schenken, R.S. et al. (1978) beobachteten Frauen konzipierten 53 postoperativ. In dieser Gruppe werden 4% Reoperationen berichtet gegenüber 41% bei den übrigen 64 Patientinnen.

Rezidive im Krankengut der UFK Tübingen

Nur ein Teil der Patientinnen konnte postoperativ in der UFK Tübingen beobachtet werden (Tabelle 9).
Die drei Reoperationen ereigneten sich nach 9, 16 und 48 Monaten. Die Rezidivrate scheint schweregradabhängig zu sein, was mit den oben referierten Befunden korreliert.

Kasuistiken: Fallbeschreibungen Nr. 5, 9, 13.

Tabelle 9: Reoperationen nach konservativer Operation mit Erhalt der generativen Funktion in der UFK Tübingen

Schweregrad	Zahl Pat.	Kontrolle mind.6Mon.	Kontrolle mind.12Mon.	Reoperationen
Mittelschwer	14	6	5	3
Leicht	25	5	2	0
Gesamt	39	11	7	3

Postoperative Fertilität

Die Fertilität nach konservativer Operation ist ein gut untersuchtes Feld.
Ältere Übersichtsarbeiten stammen von Brewer, J.I. et al. (1954) und Richter, K. (1964). Die Schwangerschaftsrate in den von Richter, K. (1964) zitierten Veröffentlichungen aus den Vierziger und Fünfziger Jahren bewegt sich zwischen 12% und 54%.
Tabelle 10 bietet einen Überblick über einige jüngere Arbeiten. Die dargestellten Patientenkollektive bestehen im allgemeinen aus Sterilitäten. Soweit routinemäßig untersucht, wurden Paare mit zusätzlichen, nicht Endometriosebedingten Sterilitätsursachen (Tubenverschluß, infertile Männer) meistens in die Untersuchungsreihen nicht mitaufgenommen.

Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate beträgt in der eigenen Literaturübersicht ca. 50%. Andere Autoren errechnen in der von ihnen überblickten jüngeren Literatur durchschnittlich 40% bis 60% Konzeptionen (15, 22, 70, 92).

Tabelle 10: Konzeptionsrate nach konservativer Operation mit Erhaltung der generativen Funktion

Autor	Zahl Pat.	Konzept.-rate, absolut	Konzept.-rate, prozentual
McCoy,J.B. et al.(1963)	38	24	63%
Sheets,J.L. et al.(1964)	36	14	39%
Green,T.H. (1966)	27	15	56%
Rogers,S.F. et al.(1968)	120	77	63%
Petersohn,L. (1970)	111	52	47%
Ranney, B. (1970)	48	42	87.5%
Spangler,D.B. et al.(1971)	101	52	51%
Acosta,A.A. et al.(1973)	107	49	46%
Andrews,W.C. et al.(1974)	39	23	59%
Richter, K. (1974)	12	7	58%
Hammond,C.B. et al.(1976)	10	5	50%
Garcia,C.R. et al.(1977)	22	9	40%
Sadigh,H. et al. (1977)	65	37	57%
Eward, R.D. (1978)	25	14	56%
Buttram, V.C. (1979)	206	121	59%
Puolakka,J. et al.(1980)	9	5	56%
Sulewski,J.M. et al.(1980)	100	40	40%
Rock, J.A. et al. (1981)	214	115	54%

Untersucht wurde die Abhängigkeit der Konzeptionsrate von der Kontrolldauer, Schweregrad der Erkrankung, Alter der Patientin, Parität, Dauer der Sterilität, zusätzlichen Sterilitätsursachen.

Abhängigkeit der Konzeptionsrate von der Kontrolldauer

Übereinstimmend berichten zahlreiche Autoren, daß die meisten Schwangerschaften unmittelbar postoperativ eintreten, während die Schwangerschaftserwartung mit zunehmendem zeitlichen Abstand von dem Eingriff immer geringer wird (1, 5, 23, 62, 70, 92, 129, 139, 144, 150, 170, 176).
Besonders rasch sollen die Patientinnen nach laparoskopischen Eingriffen bei leichter und mittelschwerer Endometriose konzipieren. Im Krankengut von Sulewski, J.M. et al. (1980) ereigneten sich 73% aller beobachteten Konzeptionen innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate. Eward, R.D. (1978) berichtet über eine Durchschnittszeit von 3,6 Monaten bis Graviditätsbeginn.
Auch nach Laparotomie können die Patientinnen früh konzipieren. Im Kollektiv von Ranney, B. (1970) ereigneten sich 60% aller Konzeptionen in den ersten sechs Monaten bei einer Durchschnittszeit von 7,3 Monaten. Buttram, V.C. (1979) fand 49% der Graviditäten im ersten Halbjahr. Er beschreibt, daß sich die Kurve der kumulativen Schwangerschaftsrate nach 15 Monaten abflache. Deshalb empfiehlt Buttram, daß Berichten über Schwangerschaftsraten eine einheitliche Beobachtungsdauer zugrundegelegt werden solle. Nach Jahren eintretende Schwangerschaften könnten nicht mehr mit Sicherheit mit dem therapeutischen Eingriff begründet werden.

Deutlich längere Durchschnittszeiten bis zur Konzeption werden von Hammond, C.B. et al. (1976) mit 20 Monaten und von Andrews, W.C. et al. (1974) mit 2,1 Jahren angegeben. Im Gegensatz zu den Erfahrungen von Buttram, V.C. (1979) flacht die Kurve der kumulativen Schwangerschaftsrate im Krankengut von Rock, J.A. et al. (1981) erst nach drei Jahren ab. Ein statistisches Modell zur genaueren Erfassung der Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Zeit wird derzeit von Guzick, D.S. et al.(in Vorbereitung) erarbeitet.

Abhängigkeit der Konzeptionsrate vom Schweregrad

Vielfach wird eine abnehmende Schwangerschaftsrate bei zunehmendem Schweregrad berichtet (1, 23, 70, 144, 150, 153). So gibt Acosta, A.A. et al. (1973) bei leichter, mittelschwerer und schwerer Endometriose in 75%, 50% und 33% Graviditäten an.
In jüngerer Zeit versuchten die Untersucher, diese Beobachtung statistisch zu sichern. Sulewski, J.M. et al. (1980) fanden bei 40 Konzeptionen unter 100 leichten und mittelschweren Endometriosen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen. Dagegen konnten Rock, J.A. et al. (1981) in einem größeren Krankengut von 214 Frauen zeigen, daß die Schwangerschaftserwartung beim Vorliegen von Endometriomen über 3 cm oder rupturierten Endometriomen (AFS-Klassifikation (2)) mit einem Signifikanz-Niveau $\leqslant 0{,}01$ reduziert ist.

Abhängigkeit der Konzeptionsrate vom Alter, Parität, Sterilitätsdauer, zusätzlichen Sterilitätsursachen

Bezüglich der genannten Korrelationen wurden unterschiedliche Beobachtungen gemacht. Einige Zitate sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11: Abhängigkeit der Konzeptionsrate vom Alter, Perität, Sterilitätsdauer, zusätzlichen Sterilitätsursachen

Hypothese	Bestätigt	Nicht Bestätigt
Abnehmende Konzeptionsrate mit zunehmendem Alter	62, 129, 150.	23, 56, 144, 166, 170.
Niedrigere Konzeptionsrate bei primärer als bei sekundärer Sterilität	1, 150.	23, 56, 62, 144, 166, 170.
Abnehmende Konzeptionsrate bei zunehmend. Ster.dauer	1, 150.	23, 56, 144, 166, 170.
Abnehmende Konzeptionsrate bei zusätzl. Ster.ursachen	129, 150, 153.	23, 56, 170

Postoperative Spontanabortrate

Verschiedene Untersucher eruierten in der Anamnese sekundär steriler Endometriosepatientinnen zusätzlich eine erhöhte Spontanabortrate. So berichtet Petersohn, L. (1970) über 22% Spontanaborte unter 91 Graviditäten, Rock, J.A. et al. (1981) über 49% unter 71 Schwangerschaften vor Therapie.

Die Abortrate war in diesen Kollektiven postoperativ signifikant auf 8% bzw. 20% reduziert.
Tabelle 12 gibt einen Überblick über die postoperative Spontanabortrate in Kollektiven mit primärer und sekundärer Sterilität.

Tabelle 12: Spontanabortrate nach konservativer Operation

Autor	Gesamtzahl d. Gravid.	Spontanaborte, absolut	Spontanaborte, prozentual
Sheets,J.L. et al.(1964)	31	5	16%
Green, T.H. (1966)	35	3	9%
Rogers,S.F. et al.(1968)	117	9	8%
Petersohn, L. (1970)	84	7	8%
Spangler,D.B. et al.(1971)	87	11	13%
Acosta, A.A. et al. (1973)	49	5	10%
Richter, K. (1974)	7	1	14%
Buttram, V.C. (1979)	121	17	14%
Sulewski,J.M. et al.(1980)	50	8	16%
Rock,J.A. et al. (1981)	136	18	13%

Die Abortrate entspricht der Spontanabortrate in der Normalpopulation (24, 149).

Postoperative Fertilität im Krankengut der UFK Tübingen

Nur ein Teil der Patientinnen konnte postoperativ in der Klinik kontrolliert werden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Fertilität nach konservativer Operation in der UFK Tübingen

Kollektiv	Zahl Pat.	Kontrolle mind.6 Mon.	Kontrolle mind.12 Mon.	Graviditäten
Total	38	11	8	2
Davon Sterilitäten	11	2	2	0

Eine Nullipara mit mittelschwerer Endometriose konzipierte vier Monate postoperativ und wurde außerhalb zum Termin per Vacuum entbunden.
Eine zweite Frau mit leichter Endometriose ließ die nach sechs Monaten eingetretene Schwangerschaft unterbrechen.

Nur zwei Sterilitäten befanden sich in längerer Kontrolle der Klinik. Bei einer primär sterilen Patientin mit leichter Endometriose fiel bei der Sterilitätsabklärung lediglich eine zusätzliche Corpus-Luteum-Insuffizienz auf. Eine zweite primär Sterile mit mittelschwerer Endometriose bot einen mehrfach negativen Sims-Huhner-Test bei normalem Spermiogramm des Partners.

Kasuistiken der Graviditäten: Fallbeschreibungen Nr. 12, 29.

OPERATION UND KONSEKUTIVE GESTAGENTHERAPIE

Untersuchungen über die in Deutschland vorwiegend propagierte Gestagenbehandlung ohne Zusatz von Östrogenen sind spärlich. Hauptsächlich verwandt werden, wie in der vorliegenden Arbeit, Norethisteronacetat und Lynestrenol.

Alter der Patientinnen

Das Durchschnittsalter der mit Lynestrenol (96, 139, 154) oder Norethisteronacetat (76) behandelten Endometriosekollektive liegt in den zitierten Arbeiten bei 32-33 Jahren. In dem entsprechenden Krankengut der UFK Tübingen errechnet sich bei 24 Frauen ein Durchschnittsalter von 30,9 Jahren (23-43).

Schweregrad

Lynestrenol bzw. Norethisteronacetat ohne Östrogenzusatz kommt in der Literatur wie im Tübinger Krankengut bei Endometriosen aller Schweregrade zur Anwendung. Fünfmal war hier die Endometriose schwerer, siebenmal mittelschwerer, zwölfmal leichter Natur.

Operatives Vorgehen

Die Endometriosefälle der in der Diskussion zitierten Untersuchungen sind meistens operativ gesichert.

Beginn der Medikation

Die Einnahme wird teilweise zu Zyklusbeginn (13, 49, 114, 137), teilweise am 5. - 12. postoperativen Tag aufgenommen (13, 96, 154).

Dosierung

Kombinationspräparate

In den USA wird vielfach das Handelspräparat Enovid (Norethinodrel und Mestranol = Äthinylöstradiolmethyläther) eingesetzt. Kistner, R.W. (1958) (sog. Bostoner Methode) steigerte zunächst die tägliche Dosis von 10 auf 40 mg innerhalb von sechs Wochen, bei Blutungen bis 70 mg. Später (89) ging er auf niedrigere Dosen von 2,5 bis 20 mg, in sieben Wochen ansteigend, zurück.
Riva, H.L. et al. (1961) gaben Enovid innerhalb sieben Wochen von 2,5 auf 40 mg steigend, bei Blutungen bis 100 mg. Andere Autoren verordneten steigende Dosen von 10 bis 30 mg (100, 184).
In Deutschland kamen besonders Norethisteronacetat-Präparate unter Zusatz von Äthinylöstradiol zur Anwendung (Primosiston ^{R} und Anovlar ^{R} von 4 auf 8 - 12 mg steigend (82)).
Bei Wilkinson, E.J. et al. (1974) findet sich eine Zusammenstellung von Behandlungsschemata verschiedener Autoren.

Gestagene ohne Östrogenzusatz

In Anlehnung an die Bostoner Methode entwickelte sich zunächst die Behandlung mit steigenden Gestagendosen ohne Östrogenzusatz (19, 99, 114, 163). Die tägliche Dosis Norethisteronacetat wurde von 10 auf 25 - 30 mg (19, 99, 114) innerhalb von fünf Monaten (19, 99) gesteigert.
Hugentobler, R. (1971) berichtet in einer Dissertation über 22 mit Norethisteronacetat behandelte Endometriosen. Die Dosis stieg in acht Wochen von 10 auf 30 mg. Die Durchschnittsdosis über die Gesamttherapiedauer betrug bei 16 Patientinnen 30 mg.
Später wurde besonders in Europa aufgrund der Untersuchungsergebnisse von Ferin, J. (1962), daß die kontinuierliche Gabe konstanter Gestagendosen zu einer hypoöstrogenen Amenorrhoe führe, die relativ niedrig dosierte Gestagen-Langzeittherapie propagiert. Die verordnete Tagesdosis von Lynestrenol betrug in den zitierten Studien 5 mg (49, 96, 139, 154), 5 - 7,5 mg (175), 10 - 15 mg (108, 164).

Hiermit übereinstimmend beträgt die Durchschnittsdosis bei neun mit Lynestrenol behandelten Frauen aus dem Tübinger Krankengut viermal 5 mg, dreimal 10 mg, zweimal 15 mg. Norethisteronacetat wurde im Tübinger Kollektiv innerhalb von drei Wochen von 10 auf 20 mg gesteigert, bei Blutungen bis 25 mg. Bei elf Patientinnen beträgt die Durchschnittsdosis zweimal 10 mg, dreimal 15 - 20 mg, sechsmal 20 mg. Die Dosierung ist also niedriger als in dem von Hugentobler, R. (1971) dargestellten Kollektiv.

Rhythmus der Medikation

Einige Autoren berichten über die zyklische Anwendung von Ovulationshemmern (121) oder Gestagenen ohne Östrogenzusatz (60) bei der Endometriose. Ihr Vorteil liegt in der besseren Verträglichkeit als bei der üblichen Dauermedikation. Die Ergebnisse sollen sich nicht von der prolongierten, kontinuierlichen Gestagenbehandlung unterscheiden. Snaith, L. (1962) verabreichte Norethisteronacetat zunächst für 6 - 12 Monate azyklisch, anschließend zyklisch.

Der therapeutische Effekt der zyklischen Applikation erscheint zweifelhaft. Beispielsweise berichtet Semm, K. (1979), daß 60% der sterilen Endometriosen in seinem Krankengut im Alter von 20 bis 30 Jahren bis zu acht Jahren ein Zweiphasenpräparat als Kontrazeptivum eingenommen haben.
Im Tübinger Kollektiv wurde nur die Dauermedikation durchgeführt.

Therapiedauer

Kombinationspräparate

Für die Therapiedauer sind zahlreiche Faktoren maßgebend, wie die Kombination mit einer Operation und deren Aufeinanderfolge, Rezidive, Schweregrad, Schmerzintensität, Alter der Patientin, Kinderwunsch. Berichtet werden Medikationen von 1 bis 36 Monate Dauer (183).

Kistner, R.W. (1975, 1977) empfiehlt eine mittlere Einnahmedauer von 6 Monaten. Eine längere Therapie sei bei unverheirateten Patientinnen mit maximalen Beschwerden und minimalem Palpationsbefund, sowie bei Rezidiven nach konservativen Operationen indiziert. Eine kürzere Therapie sei praeoperativ ausreichend, postoperativ 3 - 6 Monate.

Gestagene ohne Östrogenzusatz

Allein in einem Kollektiv werden Schwankungen von 1 bis 31 Monaten angegeben (96, 154).
Zur Vermeidung von Rezidiven wurden bei der Behandlung mit Norethisteronacetat folgende Mindesttherapiezeiten empfohlen: 6 Monate von Snaith, L. (1962), 9 - 12 Monate von Nevinny-Stickel, J. (1962), 9 Monate von Hugentobler, R. (1971). Beispielsweise beschreibt Hugentobler je zwei Rezidive von sechs maximal 6 Monate und vierzehn mindestens 7 Monate behandelten Frauen.
Ähnliche Mindesteinnahmezeiten wurden bei der Behandlung mit Lynestrenol vorgeschlagen: 6 Monate von Cohen, A.M. (1964), 9 Monate von Beck, K.J. et al. (1972), 12 Monate von Soiva, K. et al. (1964). Die Durchschnittsdauer beträgt bei Mettler, L. et al. (1979, 1980) 6 Monate, bei Richter, K. et al. (1981) 9 Monate.

Krankengut der UFK Tübingen

Bei der Betrachtung der Therapiedauer soll eine 26-monatige Behandlung und eine nach 4 Monaten wegen Mißerfolg und Nebenwirkungen abgebrochene Therapie außer Acht gelassen werden. Bei den restlichen 21 Fällen errechnet sich eine durchschnittliche Einnahmedauer von 7,7 Monaten (3 - 12 Monate). Eine sichere Korrelation mit dem Schweregrad besteht nicht. Bei vier schweren, sieben mittelschweren, zehn leichten Endometriosen betrug die Durchschnittsdauer 10,0; 6,7; 8,3 Monate. Bei Sterilitätspatientinnen war die durchschnittliche Behandlungsdauer deutlich kürzer als im übrigen Kollektiv. Bei sieben Sterilitäten war die Durchschnitts-

zeit 6,0 Monate, bei 14 anderen Frauen 8,4 Monate. Der Unterschied wird durch den Umstand noch betont, daß im Sterilitätenkollektiv 71% der Endometriosen schwerer und mittelschwerer Natur waren, während die Vergleichszahl nur 43% beträgt.

Wirkung auf die Endometriose

Kombinationspräparate

Eine Literaturübersicht bei Wilkinson, E.J. et al. (1974) zeigt, daß positive Resultate in durchschnittlich 70 - 90% der Fälle zu erzielen sind: z.B. 72% bei 132 Patientinnen (Riva, H.L., Kawasaki, D.M. et al. (1961)) und 83% bei 110 Patientinnen (Kistner, R.W. (1962)).
Neuere Arbeiten stammen von Hammond, C.B. et al. (1976) (100% bei 35 Patientinnen) und Noble, A.D. et al. (1980) (36% bei 14 Patientinnen).

Gestagene ohne Östrogenzusatz

In Tabelle 14 sind die Behandlungsergebnisse einiger Autoren zusammengefaßt. Therapeutische Unterschiede der beiden Präparate finden sich kaum. Die Beurteilung wird insofern erschwert, als bei den Berichten oft nicht unterschieden wird zwischen subjektivem Eindruck der Patientinnen und dem objektivierbaren Befund. Die Endometriosen sind im allgemeinen operativ gesichert. Routinemäßige relaparoskopische Kontrollen wurden nur von Mettler, L. et al. (1979, 1980) vorgenommen. Mitteilungen hierüber liegen nicht vor.

Krankengut der UFK Tübingen

17 Patientinnen klagten vor Therapie über Schmerzen. Davon wurden 58,9% schmerzfrei, 17,6% gaben Schmerzlinderung an. Drei Patientinnen wiesen postoperativ, vor Beginn der Gestagentherapie noch einen positiven Palpationsbefund auf. Dieser verschwand in einem Fall (33%), während er zweimal unbeeinflußt blieb (66%).

Tabelle 14: Wirkung der Gestagene auf die Endometriose

Autor	Zahl Pat. bei Beginn der Studie	Besserung der Beschwerden a)vollständig b)teilweise	Besserung des Palpat.befund. a)vollständig b)teilweise
Norethisteronacetat			
Lax, H. (1961)	2	a) 100%	a) 50% b) 50%
Snaith, L. (1962)	ca. 100	ca. 70%	
Helpap, B. (1963)	10	80%	
Hugentobler, R. (1971)	22	a) 75% b) 15%	a) 77% b) 14%
Lynestreonol			
Borglin,N.E.(1963)	28	93%	
Kopera, H. et al. (1963)	50	Besserung bei "fast allen"	
Soiva,K. et al. (1963)	3	a) 66% b) 33%	a) 0% b) 100%
Timonon,S. et al. (1968)	20 schwere Rezidive	a) 55% b) 35%	
	62	92%	
Korte,W.et al.(1970), Scherholz,K.P.(1971)	46	a) 89%	a) 70% b) 20%
Mettler, L. et al. (1979, 1980)	126	a) 60%	
UFK Tübingen	24	a) 58,9% b) 17,6% a+b) 76,5%	a) 33% b) 0%

Vier Patientinnen unterzogen sich einer Relaparoskopie. In zwei Fällen (50%) wurden weder Endometrioseherde noch Adhäsionen gesehen, in einem Kasus (25%) keine Endometriose mehr, aber Adhäsionen, während einmal (25%) noch Läsionen sichtbar waren.
Zusammengefaßt konnten in 82,4% der Fälle positive Resultate erzielt werden, was mit den oben zitierten Ergebnissen gut übereinstimmt.

Abhängigkeit der Wirkung von der Therapiedauer

Hugentobler, R. (1971) berichtet, daß unter Norethisteronacetat eine Schmerzlinderung meistens schon 4 - 6 Wochen nach Therapiebeginn angegeben wurde. Patientinnen, die nur unter Dysmenorrhoe litten, waren auch schon früher beschwerdefrei. Soiva, K. et al. (1964) fanden Endometriome unter Lynestrenol nach 3 Monaten indolent und nach 6 - 9 Monaten fibrosiert. Nach diesen Mitteilungen bessert sich die subjektive Symptomatik schneller als die objektiven Befunde. Von den Beschwerden scheint die Dysmenorrhoe am frühesten zu verschwinden. Fiehn, E. et al. (1967) beobachteten objektive Befundbesserung unter Lynestrenol frühestens nach zwei Monaten, subjektive Besserung dagegen nie vor Verschwinden der palpablen Veränderungen.
Die im Tübinger Krankengut gemachten Beobachtungen stimmen mit denen von Soiva und Hugentobler überein. Der zeitliche Verlauf der Beschwerdebesserung ist bei acht Frauen gut dokumentiert. Diese ereignete sich dreimal im ersten Einnahmemonat, fünfmal im zweiten Monat. In einem Fall ist das Verschwinden eines Tumors innerhalb von sechs Monaten belegt.

Abhängigkeit der Wirkung vom Schweregrad und der Dosis

Diese Korrelationen sind meines Wissens nach bei der Gestagentherapie ohne Östrogenzusatz bisher nicht untersucht worden. Im Tübinger Krankengut läßt sich eine Abhängigkeit der Wirkung vom Schweregrad (Tabelle 15) und von der Dosis

nicht nachweisen.

Tabelle 15: Veränderungen des Palpations- (in Klammern) und des Laparoskopiebefundes unter der Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad, UFK Tübingen.

Schweregrad	vollständige Besserung	teilweise Besserung	keine Besserung
Schwer	1		(1)
Mittelschwer			
Leicht	1 (1)	1	1 (1)

Nebenwirkungen

Kombinationspräparate

Nebenwirkungen treten nicht selten auf und ähneln den Erscheinungen einer Schwangerschaft: Gewichtszunahme, Oedeme, Nausea, Durchbruchblutung, Mastodynie (13, 84, 100, 116, 135, 142, 183). Als seltene aber ernsthafte, östrogenbedingte Nebenwirkungen werden schnelles Wachstum von Myomen (13, 100, 116, 135, 183) und Thrombosen (116) gesehen.

Durch Verzicht auf Östrogenzusatz werden Nausea und Mastodynie seltener (183).

Gestagene ohne Östrogenzusatz

Im Vordergrund stehen Gewichtszunahme und Blutungen (18, 76, 96, 137, 154, 164, 175).
Beispielsweise beschreibt Hugentobler, R. (1971) bei 22 mit Norethisteronacetat behandelten Frauen in 64% Gewichtszunahme von mindestens drei kg, in 27% Blutungen.
Richter, K. (1968) berichtet 88% Gewichtszunahme von mindestens einem kg bzw. 30% Blutungen bei 42 bzw. 44 Lynestrenoltherapien. Korte, W. et al. (1970), Scherholz, K.P. (1971) fanden bei 46 mit Lynestrenol therapierten Patien-

tinnen in 44% Blutungen, in 24% Gewichtszunahme.
Alle anderen Nebenwirkungen treten wesentlich seltener auf.

Ähnliche Beobachtungen wurden im Tübinger Kollektiv gemacht. Bei fünf von 14 Frauen (36%) werden Blutungen berichtet, bei zwölf von 24 (50%) Gewichtszunahme von mindestens zwei kg. Weitere Nebenwirkungen waren Oedeme (zweimal), Akne (einmal), Kopfschmerz, Übelkeit (einmal).

Blutungen bei Gestagentherapie ohne Östrogenzusatz

Viele Autoren meinen, daß die Durchbruchblutungen eine zusätzliche Östrogengabe erforderlich machen (55, 69, 92, 183). Andere Untersucher berichten, daß Blutungen unter alleiniger Gestagentherapie durch kurzzeitige Erhöhung der Dosis bis 35 mg Norethisteronacetat (76) bzw. 10 mg Lynestrenol (13) meistens beherrschbar sind.
Auch im Tübinger Kollektiv wurden bei Dosen über 20 mg Norethisteronacetat bzw. 10 mg Lynestrenol keine Blutungen mehr gesehen.

In einem Krankengut (13, 96, 154) waren Blutungen ab dem zweiten Monat nur noch selten, in einem anderen (76) rezidivierten die Blutungen in fast allen Fällen.
Im Tübinger Kollektiv ist der Zeitpunkt der ersten Zwischenblutung nur bei vier Patientinnen genau dokumentiert: zweimal im zweiten Monat, einmal im vierten, einmal im sechsten Monat. In zwei Fällen wurden Blutungsrezidive gesehen.

Sonstige Nebenwirkungen bei Gestagentherapie ohne Östrogene

Untersuchungen über eine Korrelation der Nebenwirkungsfrequenz mit der Dosis sind mir in der Literatur nicht bekannt.
Im Tübinger Kollektiv berichteten 14 Frauen über sonstige Nebenwirkungen außer Blutungen. Ein Fall von Gewichtsabnahme bleibt hierbei unberücksichtigt. Tabelle 16 gibt Auskunft über die Korrelation mit der Dosis.

Tabelle 16: Dosisabhängigkeit sonstiger Nebenwirkungen bei Gestagentherapie

Präparat	Durchschnittsdosis über die Gesamttherapiedauer	Zahl der Pat. mit sonst. Nebenwirkungen und Dosis zum Zeitpunkt des Auftretens
Norethisteronacetat	10 mg: 2 Pat. 15-20 mg: 3 Pat. 20 mg: 6 Pat.	 Zweimal bei 15 mg Achtmal bei 20 mg
Lynestrenol	5 mg: 4 Pat. 10 mg: 3 Pat. 15 mg: 2 Pat.	 Zweimal bei 10 mg Zweimal bei 15 mg

Eine zunehmende Nebenwirkungsfrequenz bei steigender Dosis wird hier sichtbar.

Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen bei Gestagentherapie

Tabelle 17 gibt einen Überblick über Zahl und Gründe nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche in einigen Studien.

Tabelle 17: Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen

Autor	Zahl Pat.	Therap.-abbruch, absolut	dito, prozentual	Begründung
Norethisteronacetat				
Hugentobler, R. (1971)	22	2	9,1%	Blutung, Übelkeit, Erbrechen
Lynestrenol				
Fiehn,E. et al. (1967)	45	6	13,3%	Blutung, Depression u.a.
Korte,W.et al.(1970), Scherholz,K.P.(1971)	46	1	2,2%	Allergie

Im Tübinger Krankengut gab in einem von 24 Fällen Gewichtszunahme von 10 kg mit Oedemen Anlaß zu Therapieabbruch nach vier Monaten (4,2%).

Die Frequenz der Therapieabbrüche entspricht der in der Literatur berichteten.

Zyklus und Fertilität nach Therapie

Kombinationspräparate

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse einiger Untersucher. Die Kollektive bestehen aus Sterilitäten.

Tabelle 18: Konzeptionsrate nach Gestagen-Östrogentherapie

Autor	Zahl Pat.	Gravid. absolut	Gravid. prozentual
Riva,H.L.,Wilson,J.H.et al. (1961)	83	4	5%
Kistner, R.W. (1962)	38	18	47%
Kistner, R.W. (1965)	22	11	50%
Williams, B.F.P. (1967)	11	8	73%
Andrews,W.C. et al.(1974)	31	8	26%
Hammond,C.B. et al.(1976)	26	8	31%
Noble, A.D. et al. (1980)	11	4	29%

Gestagene ohne Östrogenzusatz

Zyklus nach Therapie

Nach den Erfahrungen einiger Untersucher setzt der Zyklus nach Therapie bald unverändert wieder ein (19, 76, 114). Auch im Tübinger Kollektiv lassen sich zusammenfassend keine Veränderungen des Zyklusgeschehens nachweisen.

Fertilität nach Therapie

Tabelle 19 gibt einen Überblick über die in einigen Studien beobachteten Konzeptionsraten. Die Endometriosen wurden fast alle operativ gesichert. Die Kollektive bestehen im allgemeinen aus Sterilitäten.

Tabelle 19: Konzeptionsrate nach Gestagentherapie ohne Östrogenzusatz

Autor	Zahl Pat.	Gravid. absolut	Gravid. prozentual
Norethisteronacetat			
Lax, H. (1961)	2	1	50%
Hugentobler,R. (1971)	8	3	37,5%
Lynestrenol			
Timonen,S. et al. (1968)	20	1	5%
Richter, K. (1974)	12	7	58,3%
Mettler,L. et al. (1979)	126	40	32%

Fertilität nach Gestagentherapie in der UFK Tübingen

Nur ein Teil der Patientinnen konnte nach Therapie in der Klinik kontrolliert werden (Tabelle 20).

Tabelle 20: Fertilität nach Gestagentherapie, UFK Tübingen

Kollektiv	Zahl Pat.	Kontrolle mind.6 Mon.	Kontrolle mind.12 Mon.	Graviditäten
Total	18	11	11	3
davon Sterilitäten	7	4	4	2

Die drei Konzeptionen ereigneten sich im ersten und zweiten Monat, sowie 27 Monate nach Therapie. Richter, K. (1974) berichtet, daß die Mehrzahl der Frauen innerhalb von 18 Monaten nach Therapie konzipierten.
Die Konzeptionsrate beträgt bei den vier beobachteten Sterilitäten 50%. Die Endometriose war hier zweimal schwerer und zweimal mittelschwerer Natur, wobei je eine der Frauen gravide wurde.
Die Sterilitätsdiagnostik ergab bei einer der zwei Frauen, die nicht konzipierten, eine zusätzliche Corpus-Luteum-Insuffizienz. Der andere Fall ist ungenügend abgeklärt. Ein nicht durch Endometriose erklärbarer Tubenverschluß wurde hier gefunden.

Kasuistiken der Graviditäten: Fallbeschreibungen Nr. 1, 2, 7.

Rezidive

Kombinationspräparate

Die berichteten Rezidivraten schwanken zwischen 12 und 51% (5, 70, 143). Hammond, C.B. et al. (1976) berichten, daß sich 18 Rezidive mit Reoperationen nach durchschnittlich 18 Monaten (4 - 39) ereigneten. Die Rezidivrate stieg mit zunehmendem Schweregrad.

Gestagene ohne Östrogenzusatz

Tabelle 21 zeigt die in einigen Kollektiven beobachteten Rezidivraten. Die für deren Berechnung maßgeblichen Kriterien sind jeweils erläutert.

Auf den Zusammenhang der Rezidivrate mit der Therapiedauer wurde schon eingegangen (siehe Seite 106 dieser Arbeit).

Tabelle 21: Rezidivrate nach Gestagentherapie ohne Östrogenzusatz

Autor	Zahl Pat.	Rezidive	Beobachtungsdauer	Zeit bis Rezidiv	Kriterium
Norethisteronacetat					
Lax, H. (1961)	2	0	ca. 6-12 Mon.		
Nevinny-Stickel, J. (1962)	19	3 (16%)		weniger 6 Mon.	Kolposkopie
Hugentobler,R. (1971)	18	4 (22%)	Ø 3 J. (6 M.-6 J.)	Ø 14 M. (6M.,8M., 8M., 4J.)	Palpationsbefund
Lynestrenol					
Korte,W.et al. (1970) Scherholz,K.P. (1971)	44	15 (34%)		wenige Mon. - 2,5 J.	Allgemeinbefinden o.Tbfd.
Richter, K. et al. (1981)	67	8 (12%)	bis 17 J.	2 - 5 J. (meist 2 - 3 J.)	3 histol. gesich., 2 wahrscheinl., 3 fragl. Rezidive

Rezidive im Krankengut der UFK Tübingen

15 von 21 Patientinnen konnten nach der Therapie in der Klinik kontrolliert werden. Vier Frauen waren vor und nach der Therapie klinisch asymptomatisch, während sich in elf Fällen die Klinik unter der Therapie besserte.
Die durchschnittliche Beobachtungsdauer bei den elf Frauen beträgt 19,4 Monate (2 - 45 Monate). In drei Fällen rezidivierten subjektive Symptome oder objektive Befunde (27,3%).

Zwei dieser Endometrioserezidive sind fraglich, da sich für die geklagten Schmerzen kein tastbares Korrelat fand. In einem Fall entwickelte sich ein Tumor, der eine Reoperation erforderlich machte.
Die Schmerzen entstanden einmal unmittelbar nach Therapie, der Tumor nach 25 Monaten.
Eine Korrelation der Rezidivrate mit dem Schweregrad läßt sich nicht nachweisen.
Das histologisch gesicherte Rezidiv entwickelte sich nach einer unterdurchschnittlich kurzen Therapiedauer von fünf Monaten.

Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 6.

OPERATION UND KONSEKUTIVE DANAZOLTHERAPIE

Alter der Patientinnen

Danazol wurde bei Endometriosepatientinnen im reproduktionsfähigen Alter (16, 17, 54, 63, 180) von 18 - 47 Jahren (63) eingesetzt. Senft, H.H. et al. (1981) verabreichten Danazol sogar an radikal operierte, bis 50-jährige Frauen, weswegen sich in diesem Krankengut ein hohes Durchschnittsalter von 38,4 Jahren ermitteln läßt. Im allgemeinen liegt das Durchschnittsalter der behandelten Endometriosekollektive bei 29 - 30 Jahren (16, 33, 178).
Übereinstimmend errechnet sich bei 27 konservativ operierten und konsekutiv mit Danazol therapierten Endometriosen in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ein Durchschnittsalter von 30,6 Jahren (22 - 43 Jahren).

Schweregrad

Danazol kommt in der Literatur wie im Krankengut der UFK Tübingen bei allen Schweregraden zur Anwendung. Dreimal war hier die Endometriose schwerer, sechsmal mittelschwerer und 18mal leichter Natur.

Operatives Vorgehen

Empfehlungen zum operativen Vorgehen gründen auf Untersuchungen darüber, inwieweit Danazol kleine endometriotische Implantate, größere Endometriome und/oder Adhäsionen aufzulösen vermag. Diese Berichte werden zunächst zitiert.

Wirkung des Danazol auf Endometriome

Dmowski, W.P. et al. (1975) berichten über 39 Patientinnen mit laparoskopisch diagnostizierter und durch laparoskopische Biopsie bestätigter leichter bis schwerer Endometriose. In keinem Fall wurde eine operative Resektion der Läsionen

vorgenommen. Die Frauen erhielten 800 mg Danazol/d. für 3 - 11 Monate. Die Ergebnisse wurden durch wiederholte Laparoskopien gesichert. Das Ausmaß der Endometriose wurde vor und nach der Therapie photographisch und zeichnerisch dokumentiert.
Die Autoren konnten eine Resorption kleiner endometriotischer Implantate und kleiner Endometriome sowie eine Verkleinerung großer Endometriome zeigen.
Im Gegensatz dazu konnten Biberoglu, K.O. et al. (1981) nach Gabe von 100 bis 600 mg/d. für 6 Monate unabhängig von der Dosis relaparoskopisch bei zehn Patientinnen keinerlei Wirkung auf Ovarendometriome von 1 bis 3 cm Größe beobachten.

Auch andere Autoren berichten, daß Danazol (400 - 800 mg/d. 4 - 6 Monate) größere Endometriome kaum auflösen kann, während kleine endometriotische Implantate darauf gut ansprechen (12, 116).
Barbieri, R.L. et al. (1981) weisen jedoch darauf hin, daß die Wirkung des Danazol auf Endometriome bisher nicht systematisch untersucht wurde.

Wirkung des Danazol auf Adhäsionen

Während einige Autoren eine Auflösung (53) oder eine Verringerung (16) pelviner Adhäsionen nach Danazol beschreiben, konnten andere Untersucher (111, 116) solche Effekte nicht beobachten.

Operatives Vorgehen in Abhängigkeit vom Schweregrad

Grundsätzlich ist der Zugang per laparotomiam oder per laparoskopiam möglich. In letzterem Fall entweder nur zu chirurgisch-diagnostischem Zweck (Biopsie), oder chirurgisch-therapeutisch (Resektion, Koagulation, Adhäsiolyse). Für die Wahl des Vorgehens ist der Schweregrad maßgebend.
Im allgemeinen wird die schwere Endometriose per laparotomiam angegangen (10, 32, 178).
Bei der mittelschweren Endometriose, die je nach Klassifika-

tionssystem durch Endometriome und/oder Adhäsionen gekennzeichnet ist, wird die Laparotomie oder chirurgisch-therapeutische Laparoskopie empfohlen (32, 178).
Einen Vergleich verschiedener operativer Vorgehensweisen bei mittelschwerer Endometriose in einem kleinen Krankengut bieten Van Zyl, J.A. et al. (1980). Das zugrundegelegte Klassifikationssystem ist identisch mit dem in dieser Arbeit verwendeten.
Fünf Frauen wurden nur einer diagnostischen Laparoskopie zugeführt. Sechs andere wurden laparotomiert. Beide Gruppen erhielten konsekutiv 600 mg/d. 6 Monate. Relaparoskopisch wurde im ersten Kollektiv eine Patientin (20%) als geheilt befundet, im zweiten drei Patientinnen (50%).
Bei leichter Endometriose kommt in der Literatur die chirurgisch-diagnostische oder die chirurgisch-therapeutische Laparoskopie zum Einsatz.
Eine Relaparoskopie erscheint zumindest bei mittelschwerer und schwerer Endometriose, bei Adhäsionen und veränderter Anatomie der Beckenorgane indiziert, besonders wenn es sich um Sterilitäten handelt (32, 40, 107, 158, 159).
Die Zweitoperation ermöglicht Koagulation, Adhäsiolyse und Vornahme rekonstruktiver Eingriffe an den Tuben.

Operatives Vorgehen im Krankengut der UFK Tübingen

Tabelle 22 bietet einen Überblick über das Procedere.

Tabelle 22: Operatives Vorgehen vor Danazolapplikation

Schweregrad	Zahl Pat.	Laparoskopie	Laparotomie
Leicht	18	15	3
Mittelschwer	6	1	5
Schwer	3	0	3

Die 16 Laparoskopien waren sechsmal nur diagnostisch, zehnmal therapeutisch.

Das operative Vorgehen ist vom Schweregrad abhängig und stimmt mit dem in der Literatur beschriebenen überein. Von 19 Patientinnen, die Danazol über die vorgesehene Dauer eingenommen hatten, unterzogen sich sechs einer Relaparoskopie. Das ist, gemessen an den Empfehlungen einiger oben zitierter Autoren, nicht häufig. Insbesondere wurden von zehn Sterilitäten nur vier relaparoskopiert.

Beginn der Medikation

Goebel, R. et al. (1978) beginnen die Danazolapplikation mit der zweiten Zyklushälfte. Andere Autoren geben Danazol zyklusunabhängig ca. eine Woche postoperativ (98, 160). Begründet ist die Empfehlung, die Medikation mit Menstruationsbeginn aufzunehmen (10, 40, 180, 181). Dieses Einnahmeschema kam auch im Tübinger Krankengut zur Anwendung. Spätere Initiation kann das Einsetzen der Amenorrhoe verzögern (40, 180, 181). Zudem besteht die Gefahr, eine Frühschwangerschaft zu übersehen (10, 40). Danazol wird angeschuldigt, diaplazentar aufgrund seiner androgenen Potenz einen kongenitalen Pseudohermaphroditismus femininus verursachen zu können (46).

Dosierung

Die amerikanische Food and Drug Administration empfahl zur Endometriosebehandlung mit Danazol eine Dosis von 800 mg/d. (190). Die Mehrzahl der amerikanischen Autoren verwandte diese Dosierung (16, 33).
Studien, speziell aus Europa, zeigen, daß auch mit niedrigeren Dosierungen adäquate klinische Reaktionen erreicht werden können. Die Kriterien dafür sind: Erreichen einer Amenorrhoe, Beschwerdebesserung und Rückgang des Tastbefundes (40). Die wichtigsten Untersuchungen werden im folgenden kurz referiert.

Greenblatt, R.B. et al. (1974) behandelten von 21 Endome-

triosen 13 mit 200 mg. Drei schwere Endometriosen benötigten 400 mg, fünf weitere schwere 800 mg.
Ingerslev, M. (1977) therapierte sechs schwere Endometriosen mit durchschnittlich 400 mg.
Young, M.D. et al. (1977) referieren eine multizentrische amerikanische Studie von 452 Fällen, davon 370 Endometriosen. Die große Mehrzahl erhielt 800 mg, kleine Kollektive 200 - 600 mg. Während unter 400 - 800 mg in 80 - 100% der Fälle eine Amenorrhoe innerhalb der ersten 2 Monate einsetzte, war dies unter 200 mg nur in 45% (8 von 18) der Fall. Mit steigender Dosis konnte in einem höheren Prozentsatz Besserung der subjektiven Beschwerden und des palpatorischen Befundes erreicht werden. Die höchste Inzidenz der Nebenwirkungen wurde unter 800 mg festgestellt.
An 312 sterile Endometriosepatientinnen aus dem Krankengut der Universität Kiel wurde durchschnittlich 400 mg verabreicht (107, 108).
Chalmers, J.A. et al. (1979) bildeten je eine mit 600, 400 und 200 mg behandelte Gruppe. Unter abnehmender Dosierung konnte Zahl und Schwere der Nebenwirkungen reduziert werden. Trotz regelmäßiger Blutungen gaben die Patientinnen der niedrigdosierten Gruppe Beschwerdelinderung an. Bei schweren Endometriosen wollen die Autoren jedoch nicht unter 400 mg dosieren.
Ward, G.D. (1979) applizierte in einem Krankengut von 44 leichten bis schweren Endometriosen sieben, 27 und zehn Patientinnen 600, 400 und 200 mg. Ward empfiehlt, die Therapie mit 400 mg zu beginnen.
Von 27 Frauen aus dem Krankengut von Noble, A.D. et al. (1980) benötigten nur sechs mehr als 400 mg.
1981 wurden zwei Doppelblindstudien über den Vergleich von 100, 200, 400 und 600 mg Danazol veröffentlicht (n=32, n=38) (16, 111).
Biberoglu, K.O. et al. (1981) fanden Ausmaß und Schnelligkeit des Eintretens subjektiver Symptom- und objektiver Befundbesserung, sowie Erreichen der Amenorrhoe und Höhe der Rezidivrate dosisabhängig. Eine Dosisabhängigkeit der

Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden. Die Autoren empfehlen 400 mg als Anfangsdosis.
Nach Ansicht von Moore, E.E. et al. (1981) benötigen schwere Endometriosen mindestens 600 mg, während leichte und mittelschwere Formen gut auf niedrigere Dosen ansprechen.

Zusammenfassung: Auf die Notwendigkeit eines individualisierenden Vorgehens bei der Dosierung wird oft hingewiesen. Mehrere Autoren empfehlen eine Anfangsdosis von 400 mg (16, 181). Beim Ausbleiben einer adäquaten klinischen Reaktion kann die Dosis auf 600 oder 800 mg erhöht werden, wobei oft nach 2 - 3 Monaten wieder eine Reduktion ohne nachteilige Folgen möglich ist (10).
Allerdings müssen wegen möglicher kongenitaler urogenitaler Mißbildungen (46) Patientinnen unter niedriger Dosierung gut überwacht werden, um eine Frühschwangerschaft zu erfassen (10).

Dosierung im Krankengut der UFK Tübingen

In 24 von 27 Fällen betrug die Anfangsdosis 600 mg. Zwei leichte Endometriosen erhielten anfangs 400 mg, eine mittelschwere 800 mg. In der Spanne verschiedener, oben zitierten Dosierungsempfehlungen entspricht das einer mittleren Position.
Bei zehn Patientinnen erforderten Zwischenblutungen eine Dosiserhöhung.
Reduktionen waren im Erreichen adäquater klinischer Reaktionen begründet, nicht in Nebenwirkungen. Auf gravierende Nebenwirkungen wurde nur mit dem Absetzen der Medikation reagiert.
Die Durchschnittsdosis über die Gesamtdauer der Therapie betrug 15mal 600 mg. Viermal lag sie unter 600 mg, achtmal bei 600 - 800 mg. Eine sichere Korrelation des Schweregrades mit der Durchschnittsdosis besteht nicht (Tabelle 23).

Tabelle 23: Durchschnittsdosis Danazol in der UFK Tübingen

Schweregrad	unter 600 mg	600 mg	über 600 mg
Leicht	2	11	5
Mittelschwer	2	2	2
Schwer	0	2	1

Therapiedauer

Die Therapiedauer schwankt in der Literatur von einem Monat bis 21 Monate (63), je nach Schweregrad und klinischer Reaktion. Wie auch Barbieri, R.L. et al. (1981) bemerken, wird die Durchschnittsdauer in der großen Mehrzahl der Untersuchungen mit 6 Monaten angegeben (6, 16, 28, 41, 43, 53, 58, 64, 107, 108, 111, 128, 160, 178, 189).
Auch in Kollektiven schwerer Endometriosen wurde durchschnittlich 6 Monate therapiert (77, 145).
Barbieri, R.L. et al. (im Druck) reduzierten die durchschnittliche Einnahmedauer auf 4 Monate.
Einige Autoren demonstrieren den zeitlichen Verlauf subjektiver Symptom- und objektiver Befundbesserung (16, 189). Der prozentuale Anteil der Therapieerfolge steigt über den dort dargestellten Zeitraum von 6 Behandlungsmonaten ständig an. Dabei eilt die subjektive Beschwerdelinderung der objektiven Befundbesserung um Monate voraus und scheint nach 6 Monaten ein Maximum zu erreichen. Beim Vorhandensein palpatorischer Veränderungen noch nach 6 Monaten kann demnach in einem Teil der Fälle eine Regression bei längerer Medikation erwartet werden.
Dmowski, W.P. (1979) empfiehlt bei leichten Endometriosen eine Einnahmedauer von 3 - 4 Monaten, bei mittelschweren 6 - 8 Monate, bei schweren Formen eine noch längere Dauer.
Daniell, J.F. et al. (1981) gaben leichten Endometriosen 4 Monate, mittelschweren 6 Monate lang Danazol.

Therapiedauer im Krankengut der UFK Tübingen

Die durchschnittliche Therapiedauer betrug bei 19 Patientinnen, die Danazol nicht infolge Nebenwirkungen vorzeitig absetzen mußten, 9,2 Monate. 17mal lag die Dauer im Bereich 9 ± 1 Monate. Die Schwankungen im Sinne einer Normalverteilung sind durch die Dokumentationsungenauigkeit bedingt. Diese Therapiedauer ist im Vergleich zu den oben zitierten Arbeiten ungewöhnlich lang.
Eine Patientin nahm Danazol wegen eines zwar verkleinerten, aber weiterhin palpablen Tumors 14 Monate ein.
Bei einer weiteren Patientin mit mittelschwerer Endometriose wurde die Medikation auswärts nach 6 Monaten abgesetzt, nachdem Dysmenorrhoe und Douglastumor verschwunden waren. Ein Rezidivtumor folgte 6 Monate nach Therapieende. Die Einnahmedauer muß in diesem Kasus als zu kurz bewertet werden. Auch nach den Empfehlungen von Dmowski, W.P. (1979) bilden 6 Monate in einem solchen Fall die untere Grenze.

Wirkung des Danazol auf die Endometriose

Der Vergleich der veröffentlichten Resultate wird durch die unterschiedliche Wahl der Bewertungsqualitäten und deren unterschiedliche Quantifizierung erschwert.

Bewertungsqualitäten

Hauptparameter für die Bewertung der Danazolwirkung auf die Endometriose in der Literatur sind Verbesserung der Schmerzsymptomatik, des Tastbefundes und des Laparoskopiebefundes. Diese Parameter wurden in verschiedenen Kombinationen zusammengefaßt. Beispielsweise unterscheiden Barbieri, R.L. et al. (1981) nur klinische Reaktion und Veränderung des Laparoskopiebefundes.
Andere Untersucher (16, 17, 54, 189) differenzieren die subjektive Symptomatik in verschiedene Schmerzqualitäten: Dysmenorrhoe, pelvine Schmerzen, Dyspareunie, die eine unterschiedliche Ansprechbarkeit auf Danazol aufweisen.

Quantifizierung

Van Zyl et al. (1980) führen die Resultatsunterschiede der Laparoskopiebefunde in verschiedenen Veröffentlichungen auch auf deren uneinheitliche Beurteilung zurück.
Häufig werden die klinischen und laparoskopischen Therapieerfolge quantifiziert in vollständig, teilweise oder keine. Wiederkehrendes Merkmal in verschiedenen Definitionen, was teilweise Besserung des Laparoskopiebefundes sei, ist das Vorhandensein von Adhäsionen (41, 53, 54, 66, 178). Friedlander, R.L. (1973) begründet diese kritische Haltung damit, daß er Auflösung von Adhäsionen unter Danazol beobachtet habe. Reduktion von Adhäsionen wird auch von Biberoglu, K.O. et al. (1981) berichtet.
Andere Untersucher konnten keine Wirkung auf Adhäsionen nachweisen (111, 116). Moore, E.E. et al. (1981) differenzieren demnach nur in das laparoskopisch gesicherte Vorhandensein oder Fehlen von Endometriose, da Danazol auf Adhäsionen offensichtlich keinen Einfluß habe.

Moore, E.E. et al. (1981) beurteilen die Existenz von Ovarendometriomen bei der Relaparoskopie als Mißerfolg, da sie mit Dmowski, W.P. et al. (1975) das Verschwinden eines solchen Befundes unter Danazol für möglich halten.
Biberoglu, K.O. et al. (1981) meinen dagegen, daß Ovarendometriome selbst von nur 1 cm Größe durch Danazol unbeeinflußbar seien. Sie legen eine korrigierte Berechnung vor, nach der die Existenz von Ovarendometriomen nicht als Mißerfolg gilt.

In Tabelle 24 sind einige klinische Berichte über die Wirkung des Danazol auf die Endometriose zitiert.

Tabelle 24: Wirkung des Danazol auf die Endometriose

Autor	Zahl Pat.bei Beginn der Studie	durchschnittl. Dauer in Monaten	durchschn. Dosis in mg	Besserung der Beschwerden a)vollständig b)teilweise	Besser.d. Palpations-befundes a)vollst. b)teilw.	Besser.d. Laparoskopiebefund. a)vollst. b)teilw.	Bemerkung
Lauersen, N.H. et al. (1975)	32	6	800	a) 87,5% b) 12,5%		– – –	30 Fälle operativ gesichert
Friedlander, R.L. (1976)	49	6	800	Dysmenorrhoe a)97% b) 0% pelv.Schmerz. a)69% b)17% Dyspareunie a)61% b)13%	a) 39,5% b) 39,5%	a) 73% b) 20%	Alle Fälle operativ gesichert. Lapskopie-befunde dosisabhängig
	16		600	– – –		a) 63% b) 12%	
Young, M.D. et al. (1977) und Blackmore, W.P.(1977)	276	Ø 5 - 7	800	Dysmenorrhoe a + b) 95% pelv.Schmerz. a + b) 89% Dyspareunie a + b) 84%	a+b) 82%		Multizentrische Studie über 370 Endometriosen,

Fortsetzung Tabelle 24. Lebende siehe oben.

Fortsetzung Young, M.D. und Blackmore, W.P.	34		600	Dysmenorrhoe a + b) 93% pelv.Schmerz. a + b) 83% Dyspareunie a + b) 94%	a + b) 78%		davon 237 operativ gesichert.
	29		400	Dysmenorrhoe a + b) 88% pelv.Schmerz. a + b) 70% Dyspareunie a + b) 69%	a + b) 73%		
	31		200	Dysmenorrhoe a + b) 85% pelv.Schmerz. a + b) 83 % Dyspareunie a + b) 80%	a + b) 74%		
	97		800			95%	
Goebel, R. et al.(1978)	110	6	600-800	a + b) fast 100%	70 - 80%	_ _ _	Alle Fälle operativ gesichert

Fortsetzung Tabelle 24. Legende siehe oben.

Dmowski,W.P. et al. (1975, 1978)	99 davon 39	Ø 6 (3 - 18)	800	a + b) 100%	85% leichte u. mittelschw. End. : 88% schwere:69%	a) 59% b) 26%	Alle Fälle op.gesichert/ Tastbefund u. Lapskopiebef. schweregrad-abhängig
Greenblatt, R.B. et al. (1971, 1979)	49 davon 6klin. diagn. Fälle	Ø 6 (1-9)	800	100%	84%	a) 50% b) 17%	Nur 18 Fälle operativ gesichert
Ward, G.D. (1979)	44	6	200-600	Dysmenorrhoe a)94% b) 6% pelv.Schmerz. a)62,5% b)29% Dyspareunie a)88% b)12%			Alle Fälle operativ gesichert
Audebert, A.J.M. et al.(1979)	62 davon 40	3-8	400-600	Dysmen. 96% pelv.Schm.89% Dyspar. 87%		70%	Alle Fälle operativ gesichert
Van Zyl,J.A. et al.(1980)	36	6	600			a) 50% b) 28%	Alle Fälle op. gesichert

Fortsetzung Tabelle 24. Legende siehe oben.

Noble, A.D. et al.(1980)	27	6	Ø 400	a + b) 87%		a) 56% b) 30%	Alle Fälle operat. gesichert
Senft, H.H. et al.(1981)	21	6	200-600	pelv.Schmerzen a)79% b) 7% Dyspareunie a)100%			Alle Fälle operat. gesichert. Pat. z.T. radik.oper.
Moore, E.E. et al.(1981)	38	6	100-600	89%		71%	Alle Fälle operat. gesichert.
Biberoglu, K.O. et al. (1981)	8	6	100	60%		14% (14%)	Alle Fälle operat. gesichert. Die in Klammern gesetzt. Resultate ergeben sich,wenn die Existenz v.Ovarendometriomen n.Therapie nicht als Mißerfolg gewertet wird(siehe S.126 dieser Arbeit).
	8		200	82%		50%(62,5%)	
	8		400	70%		14% (57%)	
	8		600	93%		50%(87,5%)	
Barbieri,R.L. et al.(i.Druck)	100	Ø 4	800	89%		94%	
Krank.gut d. UFK Tübingen	27	Ø 9 (6-14)	Ø600	100%	a) 50% b) 25%		Alle Fälle operativ gesichert.
	davon 6					a) 17% b) 50%	

Abschließend sind die Ergebnisse im Krankengut der UFK Tübingen dargestellt.
Die Wirkung auf die subjektive Symptomatik und den palpatorischen Befund entspricht den in der Literatur berichteten guten Ergebnissen.
Relaparoskopisch fanden sich bei zwei von sechs Patientinnen (33%) noch Endometrioseherde, bei drei von sechs (50%) keine Läsionen, aber Adhäsionen. Zum Literaturvergleich sind zwei Anmerkungen hilfreich:

1) Werden Relaparoskopiebefunde berichtet, beziehen sich die Resultate im allgemeinen auf routinemäßig durchgeführte Zweiteingriffe. Beschränken sich die Untersucher auf die Relaparoskopie in einem relativ kleinen Teil des Krankengutes, handelt es sich dabei selbstverständlich um Frauen, bei denen Restendometriose am ehesten erwartet wird. Die statistischen Ergebnisse ergeben dadurch ein ungünstigeres Bild (siehe Greenblatt, R.B. et al. (1971), dort ebenfalls in 33% der Fälle Endometriose bei der Relaparoskopie).
2) Es ist fraglich, ob Adhäsionen durch Danazol beeinflußbar sind (siehe dazu Seite 126 dieser Arbeit).

Es wurde die Abhängigkeit der Wirkung auf die Endometriose vom Schweregrad der Erkrankung, der Dosis und der Therapiedauer untersucht.

Abhängigkeit der Wirkung vom Schweregrad

Einige Autoren berichten, daß der Anteil der unter Therapie gebesserten Palpationsbefunde (43) und Laparoskopiebefunde (41, 116) mit steigendem Schweregrad abnehme.
Andere Autoren konnten eine Abhängigkeit der Laparoskopiebefunde vom Schweregrad nicht beobachten (178).
Im Tübinger Krankengut korrelieren die Veränderungen des Tast- und Laparoskopiebefundes nicht sicher mit dem Schweregrad (Tabelle 25).

Tabelle 25: Veränderungen des Palpations- (in Klammern) und des Laparoskopiebefundes unter Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad, UFK Tübingen

Schweregrad	vollständige Besserung	teilweise Besserung	keine Besserung
Schwer		1	1
Mittelschwer		1 (1) ident.Kasus	
Leicht	1 (1)	1 (1)	1 (1)

Die Schnelligkeit der Besserung subjektiver Beschwerden und palpatorischer Veränderungen soll vom Schweregrad abhängig sein (98).

Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis

Einige Autoren berichten, daß der Anteil der unter Therapie gebesserten Beschwerden (16, 189), Palpationsbefunde (16, 189) und Laparoskopiebefunde (54) mit steigender Dosis zunehme.
Eine Dosisabhängigkeit des Tastbefundes konnte in einer anderen Untersuchung nicht beobachtet werden (54).
Die Dosisunterschiede im Tübinger Krankengut sind zu gering, um eine verwertbare Aussage erwarten zu dürfen.

Abhängigkeit der Wirkung von der Therapiedauer

Die subjektive Symptomatik bessert sich schneller als die objektiven Befunde (Wochen gegenüber Monate) (16, 98, 108, 189). Von den subjektiven Symptomen wird zuerst die menstruationsabhängige Dysmenorrhoe, zuletzt die an pelvine Tumoren gebundene Dyspareunie beeinflußt (189). Besserung der Dysmenorrhoe unter der Therapie wird bei entsprechender Dosierung bei fast aller Patientinnen erreicht (189). Chalmers, J.A. et al. (1979) berichten sogar über Beschwerdelinderung bei 12 mit 200 mg Danazol behandelten Frauen, die weiterhin

zyklische Blutungen aufwiesen.
Im Tübinger Krankengut ist der zeitliche Verlauf der Beschwerdebesserung bei acht Frauen gut dokumentiert. Diese ereignete sich sechsmal im ersten Einnahmemonat, einmal im zweiten und einmal im vierten Monat. In einem weiteren Fall ist gut belegt, wie ein Tastbefund nach einem Monat verringert und nach sechs Monaten verschwunden war.
Diese Kasuistik läßt ebenfalls erkennen, daß Beschwerdelinderung häufig schon innerhalb weniger Wochen erreicht wird, während palpatorische Veränderungen Monate benötigen dürften.

Blutungen

Blutungen unter der Therapie treten mit abnehmender Dosis häufiger auf (16, 28, 189).
Den meisten amerikanischen Untersuchungen liegt die Applikation von 800 mg zugrunde. Eine multizentrische amerikanische Studie zeigt, daß 98% von 204 mit 800 mg behandelten Frauen innerhalb von zwei Monaten amenorrhoisch wurden (189). Schon bei dieser Dosierung tritt gelegentliches, intermittierendes Spotting nicht selten auf. Spottings bei 21% von 49 (54), bei 31% von 99 Frauen (43) werden berichtet. Amenorrhoe kann auch mit geringeren Dosen erreicht werden (siehe Seite 121 bis 123 dieser Arbeit).

Für die Blutungsfrequenz bei Therapiebeginn ist ferner der Initiationszeitpunkt der Einnahme maßgebend (40, 98, 181) (siehe Seite 121 dieser Arbeit).
So berichten Lauersen, N.H. et al. (1975), die 800 mg zyklusunabhängig 5 - 7 Tage postoperativ gaben, daß alle 32 Patientinnen der Studie noch mindestens eine Blutung, die Hälfte eine weitere hatten.

In der Literatur finden sich Angaben über endgültige Therapieabbrüche wegen nicht beherrschbarer Blutungen. Semm, K. (1979) berichtet über zwei solche Fälle unter 236 Frauen, welche die Danazoleinnahme auch nach kurzfristigem Absetzen

zur Abbruchblutung und trotz Dosissteigerung bis 800 mg schließlich aufgeben mußten.
Im Tübinger Krankengut berichteten elf von 15 mindestens drei Monate therapierten Frauen über mindestens eine Blutung bei einer Anfangsdosis von 600 mg. Siebenmal ereignete sich die erste Blutung im ersten, dreimal im dritten, einmal im vierten Einnahmemonat. In sechs Fällen wurde eine Dosissteigerung notwendig. Die Blutungen konnten mit 800 mg immer beherrscht werden. In sechs von elf gut dokumentierten Fällen kamen mindestens zwei Blutungen unter 600 - 800 mg zur Beobachtung.
Spottings waren somit in diesem Kollektiv bei 600 mg ein häufiges Ereignis, besonders bei Therapiebeginn, was gegen eine niedrigere Anfangsdosis spricht.

Nebenwirkungen.

Die Mehrzahl der Nebenwirkungen lassen sich auf die hypoöstrogen, hypogestagenen und androgenen Wirkungen des Danazol zurückführen (127, 167). Die dort durch die androgene Potenz erklärten peripheren Oedeme werden von manchen Autoren (43, 178) zu den allgemeinen Nebenwirkungen gerechnet.

Die Aufstellung mit der größten Fallzahl stammt von Spooner, J.B. (1977) aus den Daten der Firma Winthrop, die Danazol produziert. Es handelt sich um 704 Fälle amerikanischer Studien, die meist wegen Endometriose, aber auch wegen anderer Diagnosen mit vorwiegend 800 mg behandelt wurden. Tabelle 26 zeigt die von Spooner veröffentlichten Daten. Zum Vergleich sind die Zahlen aus dem Tübinger Krankengut gegenübergestellt.

Tabelle 26: Nebenwirkungen bei der Danazoltherapie

Spooner, J.B. (1977) n=704		UFK Tübingen n=27	
Hypoöstrogen/hypogestagene Wirkungen			
Mamma-Veränderungen, meist Verkleinerung	4,4%	n=6	(22,2%)
Hitzewallungen	3,7%		
Schweißausbrüche	2,7%		
Libido-Veränderungen	2,0%		
Kolpitis	1,6%		
Androgene Wirkungen			
Akne	13,4%	n=6	(22,2%)
Hirsutismus	5,8%	n=4	(14,8%)
Oedeme	5,7%	n=2	(7,4%)
Gewichtszunahme	2,8%	n=12	(44,4%) mind. 3 kg
Stimmvertiefung	2,8%	n=4(3?)	(14,8%) (11,1%?)
Seborrhoe	1,8%	n=2	(7,4%)
		n=1	(3,7%) Muskelhypertrophie
Allgemeine Nebenwirkungen			
ZNS	7,2%	n=2	(7,4%) (Schwindel, Krampfanfall)
Gastrointestinaltrakt	4,8%		
Muskelspasmen	4,0%		
Allergischer Hautausschlag	2,8%	n=2	(7,4%)
		n=2	(7,4%) Haarausfall
		n=1	(3,7%) Juckreiz, Heißhunger

Über das Auftreten von Haarausfall (189) und Hunger (181) unter der Therapie wird von anderen Autoren berichtet. Diese Aufstellung von Spooner findet sich auch in der deutschen Produktinformation der Firma Winthrop GmbH (1981), wo eine Nebenwirkungsfrequenz von 14,34% in diesem Kollektiv errechnet wird.

Im Literaturvergleich fällt die Arbeit von Spooner durch eine sehr niedrige Nebenwirkungsrate auf. Die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten wird durch unterschiedliche Wahrscheinlichkeitsmaße bei der Bewertung der Kausalität der Nebenwirkungen erschwert. Beispielsweise finden bei Spooner nur die "signifikanten Beschwerden" über Oedeme und Gewichtszunahme Aufnahme in die Statistik. Die Inzidenz der Gewichtszunahme wird hier mit 2,8% niedrig angegeben.

Offensichtlich sind die Bewertungskriterien eines Ereignisses als mögliche Nebenwirkung in der übrigen Literatur weniger streng. Im Gegensatz zu Spooner nennen die meisten Autoren Gewichtszunahme, zum Teil mit Oedemen, als häufigste Nebenwirkung (6, 8, 10, 16, 32, 36, 41, 53, 54, 58, 98, 108, 127, 160, 178).

Lauersen, N.H. et al. (1975) berichten über Gewichtszunahme von mehr als 3 kg bei 15 von 32 Endometriosepatientinnen. Im 65 Endometriosen umfassenden Kollektiv von Friedlander, R.L. (1976) zeigten nur wenige keine Gewichtszunahme. Goebel, R. et al. (1978) referieren 166 Therapieverläufe, darunter 110 Endometriosen. 39mal betrug die Gewichtszunahme mindestens 2 kg. In 35 von 36 Fällen fanden Van Zyl, J.A. et al. (1980), in sämtlichen von 21 Fällen fanden Senft, H.H. et al. (1981) Gewichtszunahme.

Barbieri, R.L. et al. (im Druck) nennen in der jüngsten mir bekannten Studie über 100 Endometriosen folgende Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Gewichtszunahme, Oedeme, Verkleinerung der Mammae, Akne, fettige Haut, Hirsutismus, Vertiefung der Stimmlage, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Libidoveränderungen, Muskelspasmen. Mehr als drei Viertel der Patientinnen sollen über eine oder mehrere Nebenwirkungen klagen.

Im Kollektiv von Biberoglu, K.O. et al. (1981) klagten nur zwei von 32 Frauen nicht über Nebenwirkungen. Die Autoren erinnern an die Subjektivität der meisten Nebenwirkungen. Im Krankengut der UFK Tübingen wird in 20 von 27 Fällen (74%) über Nebenwirkungen berichtet (Tabelle 26). In der Häufigkeit führen die durch die androgene Wirkung des Danazol erklärbaren Erscheinungen, hier vor allem die Gewichtszunahme. Diese Beobachtungen befinden sich in Übereinstimmung mit der oben zitierten Literatur.

Dosisabhängigkeit androgener Nebenwirkungen

Die Häufigkeit androgener Nebenwirkungen soll mit steigender Dosis zunehmen (28, 40, 127, 167, 189).
Beispielsweise berichtet Spooner, J.B. (1977) über eine Akneinzidenz von 14,9% bei 343 mit 800 mg therapierten Patientinnen, während sie bei 124 mit 400 mg und weniger behandelten Frauen 4,9% betrage.
Andere Untersucher konnten diese Korrelation nicht nachweisen (16).
Im Tübinger Krankengut klagten 17 von 27 Patientinnen (63%) über Nebenwirkungen, die durch die androgene Wirkung des Danazol erklärbar sind. Die durchschnittliche Dosis bis zum Auftreten dieser Nebenwirkungen betrug bei den 17 Frauen: einmal unter 600 mg, zehnmal 600 mg, 16mal über 600 mg. Zum Vergleich die durchschnittliche Dosis während der Gesamttherapie bei allen 27 Patientinnen: viermal unter 600 mg, 15mal 600 mg, achtmal über 600 mg. Der Anteil der Fälle mit androgenen Nebenwirkungen liegt somit in den drei Dosisgruppen: unter 600 mg, 600 mg, über 600 mg bei 25%, 66%, 75%. Eine Dosisabhängigkeit androgener Nebenwirkungen scheint also auch in diesem Kollektiv zu bestehen.

Risikogruppen

Frauen, die anamnestisch oder klinisch Zeichen der Virilisierung (Hirsutismus, Seborrhoe, Akne) bieten, scheinen zur

Entwicklung androgener Nebenwirkungen prädisponiert zu sein (8, 54, 127).
Eine entsprechende Tendenz läßt sich auch im Tübinger Kollektiv erkennen. Von sechs Frauen, die unter der Therapie über Akne klagten, war bei zweien bereits vor Therapie Akne beschrieben worden. Hier trat eine Verschlechterung der Symptomatik ein. Analog handelte es sich bei zwei von vier Frauen, die unter der Therapie über Hirsutismus klagten, um eine Verschlechterung bestehender Symptome.
Ähnlich dürfte die Wahrscheinlichkeit allergischer Reaktionen bei Patientinnen mit allergischer Diathese erhöht sein (28).

Im Tübinger Krankengut boten zwei Frauen im ersten Einnahmemonat allergische Hautreaktionen. In beiden Fällen war eine Allergieneigung bekannt.
Eine besondere Beachtung dieser Risikogruppen bei der Indikationsstellung der Danazoltherapie und der Dosierung erscheint zweckmäßig.

Behandlung der Nebenwirkungen

Zur Prophylaxe bzw. Behandlung der Gewichtszunahme und Oedembildung bietet sich selbstverständlich eine niedrig-kalorische, salzarme Kost und Gabe eines Diuretikums an (40, 58, 98, 116, 127, 167, 181).

Reversibilität der Nebenwirkungen

Eine mögliche Irreversibilität Danazolinduzierter androgener Effekte ist nach Ansicht der Hersteller zu bedenken (64).
Ein Kasus von irreversibler Stimmveränderung wurde meines Wissens nach in der Literatur bisher nicht beschrieben (167).
Auch im Tübinger Kollektiv ist keine Irreversibilität ernsthafter Nebenwirkungen bekannt geworden.

Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen

Obwohl im allgemeinen eine Vielzahl von Nebenwirkungen berichtet wird, betonen doch die meisten Autoren, daß ein Ab-

setzen der Medikation deswegen selten notwendig sei (8, 10, 16, 36, 40, 41, 58, 64, 108, 181).
Gegenteilige Erfahrungen werden nur von wenigen Untersuchern angegeben (6, 160).
Tabelle 27 gibt einen Überblick über die Zahl und Gründe nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche in einigen Studien.

Tabelle 27: Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen

Autor	Zahl Pat.	Therap. abbruch, absolut	dito, prozentual	Begründung
Friedlander,R.L. (1973, 1976)	92	6	6,5%	Hautausschlag, Depressionen, Schwindel. In 4 der 6 Fälle komplikat.lose Wiederaufn. d.Ther.
Ansbacher, R. (1975)	4	2	50%	ZNS-Symptomatik, Gew.zunahme,Stimmvertiefung
Chalmers,J.A. et al. (1979)	36	3	8%	Übelkeit,Depression,Gew.zunahme, Libidoveränderung, Hautausschlag
Audebert,A.J.M. et al. (1979)	62	2	3%	Akne, undefiniertes Unbehagen
Mettler, L. et al. (1979)	312	7	2%	Blutungen, Gewichtszunahme
Noble, A.D. et al. (1980)	27	1	4%	Stimmvertiefung
Biberoglu,K.O. et al. (1981)	32	2	6%	Haarausfall,Übelkeit, Schwindel
Daniell, J.F. et al. (1981)	66	2	3%	Muskelkrämpfe
Senft, H.H. et al. (1981)	21	4	20%	Gelenkschmerzen, Gewichtszunahme

Im Tübinger Krankengut gab das Auftreten von Nebenwirkungen in acht von 27 Fällen (30%) Anlaß zum Therapieabbruch (siehe Seite 79 - 81 dieser Arbeit).
Verantwortlich waren vor allem im ersten Einnahmemonat auftretende allergische Reaktionen, sowie schwere androgene Nebenwirkungen, die sich nach 4 - 6 Monaten ausgebildet hatten. Erscheinungen, die in jedem Fall ihres Auftretens ein Absetzen der Medikation begründeten, waren allergische Hautreaktionen und Stimmvertiefung.
Bei leichten Endometriosen mag der Entschluß zur Aufgabe der Danazoltherapie leichter gefallen sein. Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, daß in sieben von acht Fällen eine leichte Endometriose zugrunde lag.
Schließlich wird auch in der Literatur auf die relativ hohen Kosten dieser Therapie hingewiesen.
Im Literaturvergleich ist die Abbruchquote im Tübinger Kollektiv ungewöhnlich hoch, obwohl doch die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen im üblichen Rahmen liegt. Daraus läßt sich schließen, daß die Indikation zum Abbruch der Medikation bei Nebenwirkungen hier recht weit gestellt wurde. Einige Autoren berichten sogar über eine Wiederaufnahme der Therapie nach deren nebenwirkungsbedingtem Absetzen (53, 54, 158).

Zyklus und Fertilität nach Therapie

Zyklus nach Therapie

Nach den Erfahrungen vieler Untersucher setzt der Zyklus innerhalb von zwei (max. drei) Monaten nach Therapie unverändert wieder ein (6, 28, 40, 42, 64, 98, 189).
Auch im Tübinger Kollektiv lassen sich zusammenfassend keine Veränderungen des Zyklusgeschehens nachweisen.

Fertilität nach Therapie

Tabelle 28 gibt einen Überblick über die in einigen Studien beobachteten Konzeptionsraten. Bis auf wenige Ausnahmen (64,

65) wurden die Endometriosen operativ gesichert. Die Kollektive bestehen im allgemeinen aus Sterilitäten. Die Schwangerschaftsraten sind teilweise unkorrigiert (Paare mit zusätzlichen Sterilitätsursachen nicht ausgeschlossen), teilweise korrigiert (Paare mit zusätzlichen Sterilitätsursachen ausgeschlossen). Soweit aus den Veröffentlichungen ersichtlich, wird dies in der Tabelle erwähnt.
Dagegen sind die Konzeptionsraten, die nach alleiniger konservativer Operation berichtet werden, meistens korrigiert, sofern eine Sterilitätsdiagnostik routinemäßig durchgeführt wurde (siehe Seite 97 bis 98 dieser Arbeit).

Tabelle 28: Konzeptionsrate nach Danazoltherapie

Autor	Ø Dosis	Ø Dauer	Zahl Pat.	Grav. absol.	Grav. proz.	Bemerkung
Greenblatt, R.B. et al. (1974)	200-800	100d.	21	8	42,8%	Nur z.T.oper.gesichert.Männliche Ster.ausgeschloss.
Lauersen, N.H. et al. (1975)	800	6Mon.	11	0	0%	Max. 4 Zyklen beobachtet.
Friedlander, R.L. (1976)	800	6Mon.	24	18	75%	Unkorrigierte Rate
Dmowski,W.P. et al.(1978)	800	6Mon. (3-18)	84	39	46,4%	Korrigierte Rate: 72,2% bei 54 Pat.
Goebel, R. et al.(1978)	600-800	6Mon.	15	8	53,3%	
Greenblatt, R.B. et al. (1979)	800	6Mon.	30	10	33,3%	Nur z.T.oper.gesichert. Korrigierte Rate: 50%.
Audebert, A.J.M. et al.(1979)	400-800	3-8M.	62	29	46,7%	Unkorrigierte Rate

Fortsetzung Tabelle 28. Legende siehe oben.

Chalmers, J.A.et al. (1979)	600	6Mon.	2	0	0%	
Mettler,L. et al.(1979)	400	6Mon.	312	141	45%	Korrigierte Rate: 65%.
Noble, A.D. et al.(1980)	400	6Mon.	16	9	56%	Korrigierte Rate, männl.Ster. ausgeschlossen
Van Zyl,J.A. et al.(1980)	600	6Mon.	36	13	36%	Unkorrigierte Rate
Biberoglu, K.O. et al. (1981)	100-600	6Mon.	21	5	23,8%	Korrigierte Rate: 45,4%.
Daniell,J.F. et al.(1981)	600-800	4-6M.	66	36	54%	Korrigierte Rate: 68%
Moore,E.E. et al.(1981)	100-600	6Mon.	28	8	28%	Unkorrigierte Rate
Senft,H.H. et al.(1981)	600	6Mon.	3	1	33%	
Barbieri, R.L. et al. (im Druck)	800	4Mon.	100	46	46%	

Die mittlere Konzeptionsrate beträgt in dieser Übersicht 40 - 50%, bei Ausschluß zusätzlicher Sterilitätsursachen mehr.

Untersucht wurde die Abhängigkeit der Konzeptionsrate von der Kontrolldauer, Schweregrad der Erkrankung, zusätzlichen Sterilitätsursachen.

Abhängigkeit der Konzeptionsrate von der Kontrolldauer

Übereinstimmend berichten viele Autoren, daß die meisten Schwangerschaften unmittelbar nach Wiedereinsetzen des Zyklusgeschehens eintreten, während die Schwangerschaftserwartung mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Therapie immer geringer wird (8, 16, 36, 43, 64, 65, 108, 178). Alle vorstehend zitierten Untersucher fanden mehr als 50% der Konzeptionen innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapie. Die Durchschnittszeit von Therapieende bis Konzeption betrug im Kollektiv von Greenblatt, R.B. et al. (1979) 2,7 Monate, im Krankengut von Van Zyl, J.A. et al. (1980) 7,5 Monate, bei Dmowski, W.P. et al. (1978) 9,5 Monate.

Abhängigkeit der Konzeptionsrate vom Schweregrad

Eine abnehmende Schwangerschaftsrate bei zunehmendem Schweregrad wird von einigen Autoren berichtet (36, 43). Andere Untersucher konnten diese Beobachtung in ihrem Krankengut nicht bestätigen (178).

Abhängigkeit der Konzeptionsrate von zusätzlichen Sterilitätsursachen

Übereinstimmend berichten mehrere Autoren über eine Abnahme der Schwangerschaftsrate beim Vorliegen zusätzlicher Sterilitätsursachen (36, 43, 64, 107, 178).

Schwangerschaftsverlauf

Dmowski, W.P. et al. (1978) berichten, daß vier von 39 (10%) Schwangeren einen intrauterinen Fruchttod erlitten. Die in der Normalpopulation errechnete Totgeburtsrate von 14 - 26 von 1 000, in Abhängigkeit von der Rasse, ist signifikant niedriger (30).
Es fiel auf, daß alle vier betroffenen Frauen innerhalb der ersten drei Zyklen nach Therapie konzipiert hatten. Von drei

Konzeptionen, die sich ohne vorausgegangene Menstruation ungefähr zwei Wochen nach Therapie ereigneten, führten zwei zu einer Totgeburt.
Dmowski diskutiert als mögliche Ursache eine gestörte Plazentation infolge Danazolinduzierter Endometriumatrophie (66). Es wäre demnach nach Ansicht des Autors die Empfehlung konsequent, vor einer Gravidität eine in Blutungsstärke und Dauer regelrechte Menstruation abzuwarten.
Cohen, M.R. (1980) rät zum Auslassen eines Zyklus vor einer Schwangerschaft, um eine adäquate Lutealphase zu gewährleisten.
Obwohl mehrfach gefordert (10, 43), sind die geschilderten Beobachtungen bisher nicht an einer größeren Fallzahl überprüft worden.
Tabelle 29 bietet einen Überblick über die in einigen Studien berichteten Schwangerschaftsverläufe.

Tabelle 29: Schwangerschaftsverlauf nach Danazoltherapie

Autor	Zahl Gravid.	Spontan-aborte	Totge-burten
Friedlander,R.L. (1976)	26	3 (12%)	1 (4%)
Dmowski,W.P.et al.(1978)	39	2 (5%)	4 (10%)
Audebert,A.J.M. et al.(1979)	29	4 (14%)	- - -
Greenblatt,R.B. et al.(1979)	10	1 (10%)	- - -
Mettler, L. et al. (1979)	141	35 (24%)	- - -
Van Zyl,J.A.et al. (1980)	13	1 (8%)	- - -
Biberoglu,K.O.et al.(1981)	5	- - -	- - -
Daniell, J.F. et al.(1981)	36	2 (6%)	- - -

Die Zahlen entsprechen zusammengefaßt der in der Normalpopulation errechneten Rate der Spontanaborte (24, 149) und Totgeburten (30). Im Kollektiv von Daniell, J.F. et al. (1981) wiesen alle fünf Frauen, die bei der ersten Ovula-

tion konzipierten, einen normalen Schwangerschaftsverlauf auf. Van Zyl, J.A. et al. (1980) berichten, daß die einzige unmittelbar nach Therapie begonnene Schwangerschaft zur Entwicklung eines hypotrophen Kindes (small-for-gestational-age-infant) führte.
Die Empfehlung, vor einer Konzeption eine Menstruation verstreichen zu lassen, läßt sich mit diesen Daten nicht begründen.

Fertilität nach Danazoltherapie im Krankengut der UFK Tübingen

Nur ein Teil der Patientinnen konnte nach Therapie in der Klinik kontrolliert werden (Tabelle 30).

Tabelle 30: Fertilität nach Danazoltherapie in der UFK Tübingen

Kollektiv	Zahl Pat.	Kontrolle mind. 6 Mon.	Kontrolle mind. 12 Mon.	Graviditäten
Total	14	4	3	1
davon Sterilitäten	9	3	2	0

Eine Nullipara mit schwerer Endometriose konzipierte acht Monate nach Therapie. Nach Abortus imminens in der elften SSW. erfolgte Spontanpartus zum Termin.
Kasuistik: Fallbeschreibung Nr. 16.

Nur drei Sterilitäten befanden sich in längerer Kontrolle der Klinik (zwei leichte, eine mittelschwere Endometriose; zwei primäre, eine sekundäre Sterilität). In allen drei Fällen wurden schwerwiegende, zusätzliche Sterilitätsursachen eruiert (2., 5., 7. Patientin auf Seite 89 dieser Arbeit). So lag jedesmal eine Subfertilität bis Sterilität des Partners vor.

Rezidive

Die Rezidivrate nach Danazoltherapie wird in der Literatur an der Zahl der Endometriosen gemessen, die erneut subjektive Beschwerden klagen und/oder objektive Befunde aufweisen. Barbieri, R.L. et al. (1981) kritisieren zurecht, daß dieses Kollektiv in keiner Studie routinemäßig einer Relaparoskopie zugeführt wurde. Nach den Erfahrungen der Autoren läßt sich bei einem Teil dieser Patientinnen relaparoskopisch zumindest makroskopisch keine Endometriose mehr nachweisen. In diesen Fällen wären als Ursache der rezidivierenden Beschwerden entweder mikroskopisch kleine Läsionen oder alternative Ursachen zur Endometriose zu diskutieren.

In der Untersuchung von Dmowski, W.P. et al. (1978) werden die Rezidive der subjektiven Beschwerden und die des Palpationsbefundes differenziert. In den anderen in Tabelle 31 zitierten Studien wird diese Unterscheidung nicht vorgenommen.
Nur ein Teil der Rezidive benötigt erneute Behandlung (43, 58), mit Danazol oder chirurgisch (43, 181).
Audebert, A.J.M. et al. (1979) berichten über einen Anteil laparoskopisch gesicherter Endometrioserezidive. Doch wird nicht angegeben, ob ggf. weiteren Patientinnen mit rezidivierenden Beschwerden ohne wiederholte Laparoskopie Danazol verabreicht wurde oder solche gar keine Therapie bedurften.

Zusammenfassend läßt sich aus den symptomatischen Rezidiven nur mit Einschränkung auf Endometrioserezidive schließen. Dies ist beim Vergleich mit Rezidivraten nach alleiniger konservativer Operation zu bedenken, da diese in der Literatur an der Zahl der Reoperationen gemessen werden (siehe Seite 94 bis 95 dieser Arbeit).

Eine kritische Bemerkung sei zur Berechnung der Rezidivraten nach Danazoltherapie angefügt. Es erscheint einleuchtend, den Teil des Krankengutes mit rezidivierenden Beschwerden und/oder Befunden auf die Gesamtheit der Frauen zu beziehen, die vor Therapie tatsächlich Beschwerden und/oder Be-

funde hatten und solche unter der Therapie verloren. Dieser Rechenvorgang läßt sich bei Moore, E.E. et al. (1981) genau nachvollziehen.
Dmowski, W.P. et al. (1978) beziehen die Rezidive auch auf die Frauen, die vor der Therapie keine Beschwerden und/oder Befunde hatten. Die dort berichtete Rezidivrate von 39% würde bei der Berechnung nach Moore auf 49% steigen.

Tabelle 31 gibt einen Überblick über die in einigen Arbeiten berichteten symptomatischen Rezidive.

Tabelle 31: Rezidive nach Danazoltherapie

Autor	Ø Dosis	Ø Therapiedauer in Monat.	Zahl Pat.	Kontrollzeit	Rezidive subjekt.und objekt.Symptome
Ansbacher,R.(1975)	800	4-6	3	8	3 (100%)
Ingerslev,M.(1977)	400	6	6		3 (50%)
Goebel,R. et al. (1978)	600-800	6	68		16 (24%)
Auderbert,A.J.M. et al. (1979)	400-800	3-8	57	16-36	8 (16%) lapskop. gesichert.
Chalmers, J.A. et al. (1979)	600	6	15	bis 4,5 J.	1 (7%)
Dmowski,W.P. et al. (1978)	800	6 (3-18)	99	Ø 37 (27-52)	39 (39%), palpator. (33%)
Greenblatt,R.B. et al. (1979)	800	Ø 6 (1-9)	49	Ø 78 (49-126)	16 (33%)
Henriques,E.S. (1979)	800		50		25 (50%)
Ward,G.D.(1979)	200-600	6	44	9-36	17 (39%)

Fortsetzung Tabelle 31. Legende siehe oben.

Moore,E.E. et al. (1981)	100-600	6	31	6-24	16	(51%)
Biberoglu, K.O. et al. (1981)	100-600	6	30	Ø 22 (2-35)	8	(36%)
Barbieri, R.L. et al. (im Druck)	800	4	100	Ø 49	33	(33%)

Abhängigkeit der Rezidivrate von der Beobachtungsdauer

Dmowski, W.P. et al. (1978) berichten über 39% Rezidive von Beschwerden und/oder Befunden: 3% im ersten Halbjahr nach Therapie, 20% im zweiten Halbjahr, dann jährlich weitere 5%. Die Durchschnittsdauer betrug 15 Monate. Ähnlich betrug die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten der Rezidive bei Biberoglu, K.O. et al. (1981) 19 Monate.
Greenblatt, R.B. et al. (1979) untersuchten den unterschiedlichen Zeitverlauf verschiedener Schmerzqualitäten. Dyspareunie und pelvine Schmerzen rezidivierten durchschnittlich früher als Dysmenorrhoe (4,5 bzw. 4,4 gegenüber 9 Monate). In umgekehrter Reihenfolge verschwinden diese Beschwerden unter der Therapie (189).

Abhängigkeit der Rezidivrate von der Dosis

Biberoglu, K.O. et al. (1981) fanden in einem kleinen Kollektiv von 30 Patientinnen eine deutliche Zunahme der Rezidivrate bei sinkender Dosis.

Abhängigkeit der Rezidivrate von Konzeptionen nach Therapie

Die Rezidivrate wurde bei Frauen, die nach Therapie konzipierten, geringer gefunden (16, 43), die Zeit bis zum Auftreten der Rezidive länger (43, 64).

Schmerzintensität

Die rezidivierenden Schmerzen sollen in der Hälfte der Fälle geringerer Intensität sein, als vor der Therapie (64). Andere Autoren berichten, daß die Schmerzen nach Therapie typischerweise leicht beginnen und dann an Stärke zunehmen (43).

Rezidive im Krankengut der UFK Tübingen

Neun von 16 Patientinnen konnten nach Therapie in der Klinik kontrolliert werden (1 - 26 Monate). Vier Frauen waren vor und nach der Therapie klinisch asymptomatisch. Fünf Patientinnen wurden unter der Therapie subjektiv und objektiv symptomfrei.
In drei der fünf Fälle (66%) stellten sich Beschwerderezidive ein, in zwei Fällen jedoch geringerer Intensität als vorher, was mit der oben zitierten Literatur übereinstimmt. In dem dritten Fall wurde auch ein Rezidiv des unter der Therapie verschwundenen Palpationsbefundes gefunden, wodurch eine erneute Operation erforderlich wurde. Von den drei Rezidiven ereignete sich eines unmittelbar nach Therapie, eines nach sechs Monaten. Einmal ist der Zeitverlauf ungenügend dokumentiert. Die zwei anderen, vorläufig geheilten Patientinnen konnten 11 und 25 Monate kontrolliert werden.
Eine der Patientinnen, die nach Therapie geringe Schmerzen angab, war nach einer Gravidität beschwerdefrei.
Die einzige bekannte Reoperation wurde in einem Kasus mit sechs Monaten Therapiedauer notwendig, während alle anderen Frauen durchschnittlich mindestens neun Monate behandelt wurden.
Es wurde bei niedriger Dosis eine erhöhte Rezidivrate gefunden (16). Dies läßt sich in dem hier beschriebenen Tübinger Krankengut nicht nachweisen.
Eine Untersuchung über die Korrelation des Schweregrades mit der Rezidivrate ist mir in der Literatur nicht bekannt. Im Tübinger Kollektiv deutet sich eine positive Korrelation

an. Drei Endometriosen mit Rezidivbeschwerden waren zweimal schwerer, einmal mittelschwerer Natur. Leichte Endometriosen lagen bei den zwei Frauen vor, deren unter Danazol erreichte Beschwerdefreiheit bestehen blieb.

VERGLEICH DER BEHANDLUNGSVERFAHREN UND SCHLUßFOLGERUNGEN FÜR DIE INDIKATIONSSTELLUNG

Radikale Operation und Operation mit alleinigem Erhalt der vegetativen Funktion

Die Indikation zur Hysterektomie, meist mit zusätzlicher Adnexektomie beidseits, wird übereinstimmend gestellt bei Frauen über ca. 35 Jahren, fehlendem Kinderwunsch, schweren, rezidivierenden Endometriosen (10, 13, 15, 40, 42, 63, 69, 70, 115, 116, 117, 129, 131, 154, 160, 162).
Bei Frauen, die noch mindestens fünf Jahre vor der Menopause stehen, kann ein "semiradikales" Vorgehen mit Erhalt von Ovargewebe als Alternative zur Kastration erwogen werden. Gray, L.A. (1960) rät von dem Erhalt von Ovaranteilen nach Hysterektomie ab. Dieses Vorgehen sei fast sicher von einem Zweiteingriff gefolgt. Solche Beobachtungen wurden von Hammond, C.B. et al. (1976) gemacht. Andere Autoren berichten über eine sehr niedrige Frequenz von Reoperationen (siehe Seite 93 dieser Arbeit). Ranney, B. (1971) formulierte Kriterien für die Entscheidung zur beidseitigen Ovarektomie. Nach seiner Meinung soll ein Erhalt von Ovargewebe nicht versucht werden, wenn 1) die Hili beider Ovarien tief involviert sind; 2) bei nicht resezierbarem Befall von Darm und Ureteren; 3) bei explorativen notfallmäßigen Operationen infolge rupturierter Endometriosezysten mit Hämatoperitoneum während der Sekretionsphase oder nach Gestagentherapie; 4) bei zusätzlichen Erkrankungen, die eine Kastration indiziert erscheinen lassen.
Im Tübinger Krankengut wurden 22 Patientinnen semiradikal operiert gegenüber 95 radikalen Eingriffen. Erwartungsgemäß liegt das Durchschnittsalter im erstgenannten Kollektiv mit 40,6 Jahren deutlich niedriger gegenüber 44,9 Jahren. Das Vorliegen schwerer Endometriosen bildete offensichtlich eine Kontraindikation gegen das semiradikale Vorgehen. Die-

se sind in 26,3% der Fälle unter den radikal Operierten zu finden.
Die Ergebnisse der semiradikalen Therapie können bei einem bekannt gewordenen Rezidiv als gut bezeichnet werden und rechtfertigen dieses Vorgehen.

Konservative Therapieformen in der Literatur

Die konservativen Therapieformen konkurrieren miteinander. Die Kollektive unterscheiden sich nicht hinsichtlich Durchschnittsalter (siehe Seite 94, 103, 118 dieser Arbeit) und Schweregrad der Endometriose. Alle Verfahren werden bei Sterilitäten angewandt.
Allein schon die Diagnosesicherung erfordert einen operativen Eingriff. Schwere Formen mit nicht vollständig resezierbaren Herden verlangen eine anschließende Hormongabe (23, 40, 69, 153), wodurch ein konservativeres Vorgehen ermöglicht wird (27). Eine generelle postoperative Hormontherapie wird mit dem möglichen Zurückbleiben mikroskopischer Läsionen begründet (8,32,141,154,159,160). Nach alleiniger konservativer Operation ereignen sich die meisten Konzeptionen unmittelbar postoperativ (siehe Seite 99 dieser Arbeit). Deshalb wird vielfach von einer postoperativen Hormontherapie bei Sterilitäten abgeraten (5, 10, 15, 23, 69, 153, 158).
Jedoch sind die Konzeptionsraten nach postoperativer Gestagen- oder Danazoltherapie nicht geringer als nach alleiniger konservativer Operation (siehe Seite 97f., 114, 140f. dieser Arbeit). Nach den vorliegenden Untersuchungen hat es den Anschein, als treten die Konzeptionen nach Danazoltherapie rascher ein als nach alleiniger konservativer Operation (siehe Seite 99, 143 dieser Arbeit).
Auch die Rezidivraten gleichen sich (siehe Seite 94f., 115f., 146f. dieser Arbeit), wobei auf die Unterschiedlichkeit der Kriterien hingewiesen wurde (siehe Seite 146 dieser Arbeit). Auf die Ähnlichkeit der in der Literatur berichteten Ergebnisse (Wirkung auf die Endometriose, Konzeptionsrate,

Rezidivrate) verschiedener, hier dargestellter konservativer Behandlungsverfahren wird oft hingewiesen (8, 16, 43, 111, 120, 170, 189). Die Hormontherapien sind durch Nebenwirkungen belastet, die bei der Gestagentherapie ohne Östrogenzusatz am geringsten scheinen.
Nahezu karrikiert wird das Bemühen um eine optimale Therapie durch einen Bericht von Garcia, C. et al. (1977). Danach konzipierten in einem Kollektiv von Sterilitäten mit laparoskopisch diagnostizierter leichter Endometriose 65% (11 von 17), wobei absolut keine Therapie unternommen wurde. Zehn Frauen konzipierten innerhalb von 12 Monaten.
Es seien noch einige Untersuchungen zitiert, in denen die Anwendung verschiedener konservativer Verfahren in einem Krankengut überblickt wird.
Richter, K. (1974), Richter, K. et al. (1981) fanden Konzeptions- und Rezidivrate nach alleiniger Operation und nach kombiniert operativ-medikamentöser Therapie mit Lynestrenol nicht signifikant verschieden.
Andrews, W.C. et al. (1974) vergleichen Operation mit und ohne konsekutiver Gestagen-Östrogengabe. Die Frequenz der Reoperationen war gleich, die Konzeptionsrate nach operativ-medikamentöser Therapie aber signifikant niedriger. Hinsichtlich Alter und sonstiger Sterilitätsursachen (korrigierte Raten) waren die Kollektive gleich. Die Autoren erklären die Differenz mit dem Zeitverlust durch postoperativ induzierte Anovulation.
Chalmers, J.A. et al. (1979) fanden die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Danazol geringer als unter Kombinationspräparaten.
Mettler, L. et al. (1979, 1980) sahen eine bessere Wirkung auf die Endometriose und eine höhere Konzeptionsrate bei Danazol als bei Lynestrenol.
Diese Vergleiche halten jedoch einer kritischen Prüfung schwer stand. In der vorliegenden Arbeit wurde ausführlich auf die Abhängigkeit der Kriterien einer Endometriosetherapie (Therapieverlauf, Nebenwirkungen, Konzeptionsrate, Rezidivrate) von zahlreichen Variablen eingegangen.

In vielen Untersuchungen der letzten Jahre wird deshalb versucht, einige wichtige Variablen zu eliminieren. Das sind vor allem Schweregrad der Endometriose (siehe Seite 10 bis 12 dieser Arbeit), bei der Berechnung der Konzeptionsrate auch die Beobachtungsdauer (23, 144).
Von einer Untersuchung über die Endometriosebehandlung wird die Berücksichtigung einer Klassifikation der Schweregrade gefordert (4, 69). Die Verwendung einer einheitlichen Klassifikation ließe die Bildung multizentrischer Studien zu (4).
Wenige vergleichende Studien sind verfügbar, deren Untergruppen entsprechend klassifiziert sind.
Hammond, C.B. et al. (1976) vergleichen Operation mit und ohne konsekutive Gestagen-Östrogentherapie. Die alleinige Operation wurde hinsichtlich der Konzeptionsrate, der Frequenz der Reoperationen bzw. der Zeit bis zum Auftreten der Rezidive günstiger beurteilt. Eine Aufschlüsselung nach Schweregraden zeigt hier jedoch eine Häufung der mittelschweren und schweren Endometriosen bei den kombiniert operativ-medikamentös Behandelten.
Noble, A.D. et al. (1980) berichten über die Anwendung von Danazol und Kombinationspräparaten bei Kollektiven, die bezüglich des Schweregrades vergleichbar sind. Unter Danazol traten weniger Nebenwirkungen auf, die Wirkung auf die Endometriose war effektiver, die Konzeptionsrate höher.

Folgend ist die Synopsis der konservativen Verfahren unter Berücksichtigung des Schweregrades im Tübinger Krankengut gegeben. Folgerungen für deren Indikation werden gezogen.

Konservative Therapieformen im Krankengut der UFK Tübingen

Vergleich der Kollektive

Hinsichtlich der Altersverteilung der Kollektive existieren keine Unterschiede.
Alle Verfahren kamen bei leichten und mittelschweren Krank-

heitsstadien zur Anwendung, während schwere Endometriosen immer einer Nachbehandlung mit Gestagenen oder Danazol zugeführt wurden.
Ein Teil der Patientinnen klagte praeoperativ keine Schmerzen. Dieser Anteil beträgt bei Operation mit konsekutiver Gestagentherapie 21% (5 von 24), bei Operation mit folgender Danazoltherapie 33% (9 von 27), bei alleiniger Operation 39% (15 von 38). Das Bestehen subjektiver Beschwerden bildet somit im Tübinger Krankengut eine relative Indikation für eine postoperative Hormontherapie.
Gleiches gilt für Sterilitätsfälle. Der Anteil der Sterilitäten beträgt bei alleiniger Operation 28% (11 von 39), bei Operation und Gestagenen 33% (8 von 24), bei Operation und Danazol 44% (12 von 27).
Hinsichtlich des operativen Procedere ließen sich keine Unterschiede nachweisen. Zusammenfassend wurden 80 - 83% der leichten Endometriosen laparoskopisch angegangen, während die Laparotomie oft wegen zusätzlicher Indikationen erforderlich wurde. Mittelschwere Stadien wurden fast ausschließlich, schwere grundsätzlich per laparotomiam versorgt.

Wirkung auf die Endometriose bei Operation und konsekutiver Pharmakotherapie

Tabelle 32 gibt einen Überblick über die Veränderungen von Schmerzen, Palpations- und Laparoskopiebefund unter der Therapie mit Gestagenen bzw. Danazol.
Unter Gestagenen verschwanden die Schmerzen vollständig in 59%, unter Danazol in 100% der Fälle.
Außer den vier in der Tabelle aufgeführten Frauen boten weitere zwei, deren Danazoleinnahme infolge Nebenwirkungen abgebrochen wurde, postoperativ noch einen Palpationsbefund. In beiden Fällen konnte eine Verkleinerung erzielt werden. Somit blieb der Palpationsbefund bei Danazol nur in 17% der Fälle (1 von 6) unbeeinflußt gegenüber 67% (2 von 3) bei Gestagenen.

Tabelle 32: Wirkung auf die Endometriose bei Operation und konsekutiver Pharmakotherapie.

Pharmakon	Zahl Pat.	Besserung, vollständig	Besserung, teilweise	keine Besserung
Schmerzen				
Gestagene	17	10 (59%)	3 (18%)	4 (23%)
Danazol	10	10 (100%)		
Palpationsbefund				
Gestagene	3	1 (33%)		2 (67%)
Danazol	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
Laparoskopiebefund				
Gestagene	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
Danazol	6	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)

Kriterium für die Bewertung als teilweise Besserung des Laparoskopiebefundes war das Vorhandensein von Adhäsionen beim Fehlen von Endometriose. Weiter oben (siehe Seite 126 dieser Arbeit) wurde diskutiert, ob Adhäsionen durch Hormontherapie überhaupt beeinflußt werden können. Endometrioseherde fanden sich relaparoskopisch in 25% der Fälle (1 von 4) unter Gestagenbehandlung, in 33% (2 von 6) bei Danazol.

Zusammenfassend war die Wirkung auf Schmerzen und Palpationsbefund unter Danazol deutlich effektiver als unter Gestagenen.
Diese Aussage verlangt eine Überprüfung durch Vergleich der Kollektive hinsichtlich des Schweregrades (Tabelle 33).

Tabelle 33: Schweregrad bei Danazol- und Gestagentherapierten Kollektiven

Schweregrad	Danazol (n=19)		Gestagene (n=24)	
Leicht	11	(57%)	12	(50%)
Mittelschwer	5	(26%)	7	(29%)
Schwer	3	(16%)	5	(21%)

Die Kollektive sind bezüglich des Schweregrades vergleichbar.
Die Ergebnisse im Tübinger Krankengut hinsichtlich der Überlegenheit der Danazolwirkung auf die Endometriose stimmen mit den von Mettler, L. et al. (1979, 1980) und Noble, A.D. et al. (1980) berichteten Beobachtungen überein, wobei in der erstgenannten Untersuchung die Vergleichbarkeit der Kollektive bezüglich des Schweregrades nicht dokumentiert ist.

Auch die weiter oben beschriebenen Literaturübersichten (siehe Seite 108 und 127f. dieser Arbeit) zeigen, daß subjektive Symptome unter Danazol durchschnittlich in 90 - 100% der Fälle, unter Gestagenen in 70 - 90% verschwanden.

Beschwerderezidive nach Pharmakotherapie

Tabelle 34: Beschwerderezidive nach Pharmakotherapie

Pharmakon	Zahl Pat. mit Schmerzen	Beschwerdebesserung unter der Therapie	davon in Kontrolle nach Therapie	Beschwerderezidive	Beschwerd. am Ende d. Beobachtungszeit
Gestagene	17	13 (76,5%)	10	2	6 von 17 (35%)
Danazol	10	10 (100%)	5	3	3 von 10 (30%)

Die Beschwerderezidive häufen sich wenige Monate nach Therapie, was auch in der Literatur berichtet wird (siehe Seite

116, 147f. dieser Arbeit).
Tabelle 34 zeigt die Rezidivrate nach Danazol größer als nach Gestagenen. Andere Untersucher fanden 12 - 50% Rezidive nach Behandlung mit Gestagenen oder Kombinationspräparaten (siehe Seite 115f. dieser Arbeit), nach Danazol durchschnittlich 30 - 50% (siehe Seite 147f. dieser Arbeit). Die überlegene Wirkung des Danazol auf die Endometriose (siehe Seite 155f. dieser Arbeit) wird anscheinend doch von einer höheren Rezidivrate gefolgt.
In zwei von drei Rezidivfällen nach Danazol waren die Beschwerden geringer als die vor Therapie. Ähnliche Beobachtungen wurden von Greenblatt, R.B. et al. (1979) gemacht. Gleiches trifft für ein von zwei Rezidiven nach Gestagentherapie zu.
Am Ende des Beobachtungszeitraums klagte also nur eine von zehn (10%) der Danazoltherapierten Frauen über Schmerzen der gleichen Intensität wie vor Therapie, gegenüber fünf von 17 (29%) Gestagentherapierten. Die Kontrolldauer ist jedoch im ersten Kollektiv geringer als im zweiten.

Nebenwirkungen der Pharmakotherapie

Unter Danazol, Gestagenen, sowie Gestagen-Östrogenen treten Gewichtszunahme und Blutungen häufig auf (siehe Seite 110f., 133f., 136f. dieser Arbeit). Die Danazoltherapie wird zusätzlich durch androgene, die Gestagen-Östrogentherapie durch östrogene Wirkungen belastet.
In 30% der Danazolbehandlungen (8 von 27) im Tübinger Krankengut führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, gegenüber 4% (1 von 24) bei Gestagenen.
Tabelle 35 demonstriert eine Häufung der Abbrüche bei leichten Endometriosen, was die relative Indikation zum Absetzen der Medikation unterstreicht. Es wurde gezeigt, daß die Indikation zum Abbruch der Danazolbehandlung von anderen Autoren wesentlich enger gestellt wird.

Tabelle 35: Therapieabbruch in Abhängigkeit vom Schweregrad

Pharmakon	Schweregrad		
	Schwer	Mittelschwer	Leicht
Danazol (n = 27)	0 von 3	1 von 6	7 von 18
Gestagene (n = 24)	0 von 5	0 von 7	1 von 12

Fertilität nach Therapie

Nur ein Teil der Sterilitäten konnte nach Therapie genügend lange in der Klinik kontrolliert werden (Tabelle 36).

Tabelle 36: Fertilität nach Therapie

Pharmakon	Zahl Sterilitäten	Kontrolle mind. 12 Mon.	Graviditäten
Danazol	9	3 (mind.11M.)	0
Gestagene	7	4	2
Alleinige konserv. Chirurg.	11	2	0

Die Sterilitätsdiagnostik zeigte im Danazol-Kollektiv vielfach gravierende zusätzliche Sterilitätsursachen, insbesondere männliche (Sub-) Sterilität, was in den anderen beiden Kollektiven nicht der Fall war.

Operativ gesicherte Endometrioserezidive nach Therapie

Tabelle 37 gibt eine Übersicht über die operativ gesicherten Endometrioserezidive nach konservativer Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad.

Tabelle 37: Operativ gesicherte Endometrioserezidive

Pharmakon	Zahl Pat.	Kontrolle mind.6Mon.	Kontrolle mind.12M.	Rezidive	Zeit bis Rezidiv
Schwere Endometriosen					
Danazol	2	1	1	0	
Gestagene	4	4	3	0	
Allein.Op.	0				
Mittelschwere Endometriosen					
Danazol	5	2	1	1	7 Mon.
Gestagene	7	4	4	1	25 Mon.
Allein.Op.	14	6	5	3	9,16,48M.
Leichte Endometriosen					
Danazol	9	2	1	0	
Gestagene	9	3	2	0	
Allein.Op.	25	5	2	0	

Das Rezidiv nach Gestagentherapie entwickelte sich nach einer unterdurchschnittlich kurzen Therapiedauer von 5 Monaten. Ebenso betrug die außerhalb kontrollierte Einnahmedauer von Danazol bei dem später rezidivierenden Endometriosefall nur 6 Monate, obwohl hier postoperativ noch ein Palpationsbefund vorhanden war. Die Behandlungsdauer war in diesen Fällen offensichtlich zu kurz.
Bei den scheren Endometriosen scheint sich die Pharmakotherapie zu bewähren.

Schlußfolgerungen für die Indikationsstellung unterschiedlicher konservativer Therapieformen

Aus den Erfahrungen im Tübinger Krankengut ergeben sich Hinweise auf die Einsatzbereiche unterschiedlicher konservativer Therapieformen.

Alleinige Operation versus Operation plus Pharmakotherapie

Schwere Endometriosen erfordern eine postoperative Pharmakotherapie, die sich bewähren konnte. Beim Zurückbleiben makroskopisch sichtbarer Herde bzw. eines Palpationsbefundes nach Operation ist die konsekutive Hormongabe indiziert. In diesen Fällen ist auf eine ausreichend lange Einnahmedauer zu achten. Bei praeoperativ geklagten Schmerzen kamen relativ häufiger Hormone zur Anwendung.
Gegen eine langdauernde postoperative Hormontherapie bei Sterilitäten werden vielfach Einwände erhoben (siehe Seite 152 dieser Arbeit). Die Gestagentherapie zeigte bei mittelschweren und schweren Endometriosen im Tübinger Kollektiv gute Ergebnisse. Die beobachteten Verläufe nach Danazol lassen sich hiermit wegen zusätzlicher schwerwiegender Sterilitätsursachen kaum vergleichen.
Die mittlere Gestageneinnahmedauer war bei den Sterilitäten reduziert, was den erwähnten Einwänden Rechnung trägt. Dieses Prinzip galt bei der Danazolbehandlung nicht.

Danazol versus Gestagene

Danazol zeigte sich hinsichtlich der Wirkung auf Schmerzen und Palpationsbefund überlegen. Leider rezidivieren auch bei dieser Therapieform die Beschwerden häufig.
Die Danazolbehandlung ist durch eine höhere Nebenwirkungsfrequenz in erheblichem Maß belastet. Ein Behandlungsversuch mit Gestagenen erscheint deshalb bei leichten Endometriosen gerechtfertigt. Danazol dürfte das Mittel der Wahl sein bei schweren Endometriosen, nicht vollständig resezierbaren Herden, starken Schmerzen. Dabei kann die Häufigkeit der Nebenwirkungen durch die Ausscheidung von Risikogruppen (siehe Seite 137f. dieser Arbeit) und Empfehlung einer niedrigkalorischen, salzarmen Diät vermindert werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Dissertation wird die Therapie der Endometriose an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in den Jahren 1975 - III/1980 retrospektiv untersucht.
Einleitend wird auf Definition, Pathogenese, Häufigkeit, Altersverteilung, Symptomatik, Lokalisation und Diagnose des Krankheitsbildes eingegangen.
Als Behandlungsverfahren stehen grundsätzlich Operation und Pharmakotherapie zur Verfügung, je einzeln oder kombiniert. Die vorgeordnete Stellung der operativen Therapie ergibt sich aus dem Umstand, daß allein schon die sichere (d.h. histologische) Diagnosestellung mit einem operativen Eingriff verbunden ist. Das Spektrum der chirurgischen Maßnahmen reicht von der Inspektion mit Biopsie bis zur radikalen operativen Kastration.
In der Pharmakotherapie kommen heute vor allem Gestagene mit und ohne Östrogenzusatz, sowie Danazol zur Anwendung. Bei letzterem handelt es sich um ein synthetisches Steroid, über dessen Einsatz bei der Endometriose erstmals 1971 berichtet wurde. Die Grundlagen der Pharmakotherapie, insbesondere die experimenteller Art, werden dargestellt.

Die Vielzahl der Veröffentlichungen zeugt von der Konkurrenz der die reproduktive Funktion konservierenden Maßnahmen. Die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten wird durch die Unterschiedlichkeit des Krankengutes erschwert. In jüngerer Zeit gilt deshalb das Interesse der Konstitution eines allgemein anerkannten Klassifikationssystems, mit dem Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses als Parameter für dessen Schweregrad erfaßt werden kann. Das bisher am häufigsten zitierte Klassifikationssystem fand in einer vereinfachten Form in der vorliegenden Arbeit Verwendung.
496 histologisch gesicherte Endometriosefälle wurden im Tübinger Krankengut in den genannten Jahrgängen erfaßt.
Bei 256 Frauen wurde ausschließlich eine Endometriosis uteri interna beschrieben, häufig als Zufallsbefund. Das Durchschnittsalter betrug hier 48,7 Jahre. Von diesen wurden 98%

hysterektomiert mit oder ohne Adnexektomie.
240 Patientinnen zeigten eine extrauterine Endometriose. Bei 228 (95%) waren die vollständigen Krankenunterlagen verfügbar, sodaß eine Auswertung anhand des auf Seite 16 bis 27 vorgestellten Erhebungsheftes erfolgen konnte.
Bezüglich der Therapieform zerfällt dieses Krankengut von externen Endometriosen in fünf Kollektive:

1) Radikal Operierte;
2) Konservativ Operierte - mit alleinigem Erhalt der Ovarfunktion - ohne konsekutive Pharmakotherapie ("Semiradikal" Operierte);
3) Konservativ Operierte - mit Erhalt der reproduktiven Funktion - ohne konsekutive Pharmakotherapie;
4) Konservativ Operierte mit postoperativer Gestagentherapie;
5) Konservativ Operierte mit postoperativer Danazoltherapie.

Bedingungen, Ablauf und Ergebnisse der Behandlung in jedem dieser fünf Kollektive sind ausführlich dargestellt (Seite 31 bis 89).
Um die Fülle gewonnener Daten übersichtlich präsentieren zu können, wurde eine für alle Gruppen einheitliche Gliederung gewählt, deren Schema auf Seite 28 - 30 ausgeführt ist. Das Verfahren soll einen schnellen Zugriff zu den Daten ermöglichen. Außerdem erleichtert es die Gegenüberstellung vergleichbarer Ergebnisse der verschiedenen Therapieformen untereinander, sowie mit Ergebnissen anderer Autoren in der Diskussion.
Nachfolgend wird ein breiter Literaturüberblick über die verschiedenen Behandlungsverfahren gegeben und mit den eigenen Beobachtungen verglichen. Die Abhängigkeit der Kriterien einer Endometriosetherapie (Behandlungsmodalitäten, Therapieverlauf, Nebenwirkungen, Konzeptionsrate, Rezidivrate) von zahlreichen Variablen wird untersucht.
Am Ende steht eine Synopsis der diskutierten Therapieformen (Seite 151 - 161). Schlußfolgerungen für deren Indikationsstellung werden gezogen.

Die Indikation zur Hysterektomie, meist mit Adnexektomie beidseits, wird übereinstimmend gestellt bei Frauen über ca. 35 Jahren, fehlendem Kinderwunsch, schweren, rezidivierenden Endometriosen.
Bei Frauen, die noch mindestens fünf Jahre vor der Menopause stehen, kann ein "semiradikales" Vorgehen mit Erhalt von Ovargewebe als Alternative zur Kastration erwogen werden. Aus der Literatur und den eigenen Beobachtungen werden Kriterien für diese Entscheidung formuliert. Deren Richtigkeit wird durch die niedrige Rezidivrate in den meisten zitierten Untersuchungen und im Tübinger Krankengut bestätigt.

Die Konkurrenz der die reproduktive Funktion erhaltenden Therapieformen ist in der Literatur unentschieden. Nur sehr selten wird beim Therapievergleich der Frage Beachtung geschenkt, ob die Kollektive auch hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung einen Vergleich erlauben. Dies wird jedoch in den letzten Jahren zunehmend als conditio sine qua non erkannt. Insbesondere gibt es meines Wissens keine Untersuchung, die unter strenger Berücksichtigung dieser Bedingung einen Vergleich unter den Verfahren Alleinige Operation, Operation plus Gestagen, Operation plus Danazol anstellt.
Diese drei Kollektive im Tübinger Krankengut entsprechen sich hinsichtlich Altersverteilung und operativem Procedere. Die Pharmakotherapierten Gruppen sind bezüglich Schweregrad vergleichbar, während die alleinige konservative Operation bei schweren Endometriosen kontraindiziert war. Hier konnte sich die konsekutive Pharmakotherapie bewähren.

Beim Zurückbleiben makroskopisch sichtbarer Herde bzw. eines Palpationsbefundes post operationem ist die anschließende Hormongabe selbstverständlich indiziert. Es bestätigte sich die Notwendigkeit einer ausreichend langen Einnahmedauer in diesen Fällen.
Bei Krankheitsbildern mit praeoperativ geklagten Schmerzen kamen relativ häufiger Hormone zur Anwendung.
Gegen eine langdauernde postoperative Hormontherapie bei

Sterilitäten werden vielfach Einwände erhoben (Seite 152). Die Gestagentherapie zeigte bei mittelschweren und schweren sterilen Endometriosen im Tübinger Krankengut gut Ergebnisse. Die beobachteten Verläufe nach Danazol lassen sich hiermit wegen zusätzlicher schwerwiegender Sterilitätsursachen kaum vergleichen.
Die mittlere Gestageneinnahmedauer war bei den Sterilitäten reduziert, was den erwähnten Einwänden Rechnung trägt. Dieses Prinzip galt bei der Danazolbehandlung nicht. Danazol zeigte sich in der Wirkung auf Schmerzen und Palpationsbefund gegenüber Gestagenen überlegen. Leider rezidivieren auch bei dieser Therapieform die Beschwerden häufig.

Die Danazolbehandlung ist durch eine höhere Nebenwirkungsfrequenz erheblich belastet. Ein Behandlungsversuch mit Gestagenen erscheint deshalb bei leichten Endometriosen gerechtfertigt. Danazol dürfte das Mittel der Wahl sein bei schweren Endometriosen, nicht vollständig resezierbaren Herden, starken Schmerzen. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen kann durch Ausscheidung bestimmter Risikogruppen (Seite 137f.) und diätetischer Prophylaxe von Gewichtszunahme und Oedemen vermindert werden.

Im Anhang sind Kasuistiken gegeben.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Acosta, A.A., Buttram, V.C., Besch, P.K., Malinak, L.R., Franklin, R.R., Vanderheyden, J.D.:
A proposed classification of pelvic endometriosis.
Obstet. Gynecol. 42, 19-25 (1973).

2. American Fertility Society:
Classification of endometriosis.
Fertil. Steril. 32, 633-634 (1979).

3. Andrews, W.C.:
Hormone therapy of endometriosis-estrogens, androgens, progestin-estrogens.
In: Greenblatt, R.B. (ed.):
Recent advances in endometriosis. Proceedings of a symposium. Intern. Congr. Ser. 368, 46-59, Amsterdam, Excerpta Medica (1976).

4. Andrews, W.C.:
Classification of endometriosis.
Fertil. Steril. 35, 124-125 (1981).

5. Andrews, W.C., Larsen, G.D.:
Endometriosis: treatment with hormonal pseudopregnancy and/or operation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 118, 643-649 (1974).

6. Ansbacher, R.:
Treatment of endometriosis with Danazol.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 283-284 (1975).

7. Asch, R.H., Fernandez, E.O., Smith, C.G., Siler-Khodr, T.M., Pauerstein, C.J.:
Effects of Danazol on gonadotropin levels in castrated rhesus monkeys.
Obstet. Gynecol. 53, 415-421 (1979).

8. Audebert, A.J.M., Larrue-Charlus, S., Emperaire, J.C.:
Endometriosis and infertility. A review of sixty-two patients treated with Danazol.
Postgrad. Med. J. (Suppl.5) 55, 10-13 (1979).

9. Barbieri, R.L.:
Unpublished data, zit. nach Barbieri, R.L. et al.(1981).

10. Barbieri, R.L., Ryan, K.J.:
Danazol: endocrine pharmacology and therapeutic applications.
Am. J. Obstet. Gynecol. 141, 453-463 (1981).

11. Barbieri, R.L., Lee, H., Ryan, K.J.:
Danazolbinding to rat androgen, glucocorticoid, progesterone, and estrogen receptors: correlation with biologic activity.
Fertil. Steril. 31, 182-186 (1979).

12. Barbieri, R.L., Evans, S., Kistner, R.W.:
Danazol in the treatment of endometriosis.
Fertil. Steril. In press, zit. nach Barbieri, R.L. et al. (1981).

13. Beck, K.J., Korte, W.:
Die hormonelle Behandlung der durch Endometriose bedingten Sterilität.
Gynäkologe 5, 33-39 (1972).

14. Beecham, C.T.:
Classification of endometriosis.
Obstet. Gynecol. 28, 437 (1966).

15. Behrman, S.J.:
The surgical management of endometriosis.
In: Greenblatt, R.B. (ed.):
Recent advances in endometriosis. Proceedings of a symposium. Intern. Congr. Ser. 368, 60-67, Amsterdam, Excerpta Medica (1976).

16. Biberoglu, K.O., Behrman, S.J.:
Dosage aspects of Danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness.
Am. J. Obstet. Gynecol. 139, 645-654 (1981).

17. Blackmore, W.P.:
Clinical experience with Danazol.
In: Marik, J.J. (ed.):
Endometriosis. Abstracts and proceedings of a symposium. 1-3, Amsterdam, Excerpta Medica (1977).

18. Borglin, N.E.:
2nd Europ. Meet. Int. Fert. Assoc., Brüssel, 2.u.3.3. 1963, zit. nach Richter, K. (1964).

19. Boschann, H.W.:
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 690 (1962).

20. Brewer, J.I., Maher, F.M.:
Conservatism in endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 68, 549-558 (1954).

21. Buttram, V.C.:
An expanded classification of endometriosis.
Fertil. Steril. 30, 240-242 (1978).

22. Buttram, V.C.:
Endometriosis update.
In: The eleventh postgraduate course of the American Fertility Society, p.9, New Orleans (1978), zit. nach Hammond, C.B. et al. (1978).

23. Buttram, V.C.:
Conservative surgery for endometriosis in the infertile female: a study of 206 patients with implications for both medical and surgical therapy.
Fertil. Steril. 31, 117-123 (1979).

24. Carr, D.H.:
Significance of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions.
In: Behrman, S.J., Kistner, R.W. (ed.):
Progress in infertility.
P.465, Boston, Little, Brown and Co. (1975) Second Edition, zit. nach Buttram, V.C. (1979).

25. Cashman, B.Z.:
Hysterectomy with preservation of ovarian tissue in the treatment of endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 49, 484 (1945), zit. nach Sheets, J.L. et al. (1964).

26. Cavanagh, W.V.:
Fertility in etiology of endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 61, 539-547 (1951).

27. Chalmers, J.A.:
Danazol treatment and follow-up of patients with endometriosis.
J. Int. Med. Res. (Suppl.3) 5, 72-74 (1977).

28. Chalmers, J.A., Shervington, P.C.:
Follow-up of patients with endometriosis treated with Danazol.
Postgrad. Med. J. (Suppl.5) 55, 44-45 (1979).

29. Chamness, G.C., Asch, R.H., Pauerstein, C.J.:
Danazol binding and translocation of steroid receptors.
Am. J. Obstet. Gynecol. 136, 426-429 (1980).

30. Chase, H.C.:
Perinatal mortality. Overview and current trends.
Clin. Perinatol. 1, 3-17 (1974).

31. Cohen, A.M.:
De behandling van Endometriose met synthetische progestatieve Stoffen.
Academische Proefschrift, Amsterdam (1964), zit. nach Scherholz, K.P. (1971).

32. Cohen, M.R.:
Laparoscopy and the management of endometriosis.
J. Reprod. Med. 23, 81-84 (1979).

33. Cohen, M.R.:
Laparoscopic diagnosis and pseudomenopause treatment of endometriosis with Danazol.
Clin. Obstet. Gynecol. 23, 901-915 (1980).

34. Colle, M.L., Greenblatt, R.B.:
Contraceptive properties of Danazol.
J. Reprod. Med. 17, 98-101 (1976).

35. Cullen, T.S.:
Adenomyoma of the uterus.
Philadelphia, Saunders (1908), zit. nach Semm, K.(1979).

36. Daniell, J.F., Christianson, C.:
Combined laparoscopic surgery and Danazol therapy for pelvic endometriosis.
Fertil. Steril. 35, 521-525 (1981).

37. Davison, C., Banks, W., Fritz, A.:
The absorption, distribution and metabolic fate of Danazol in rats, monkeys and human volunteers.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 221, 294-310 (1976).

38. Desualles, P.A., Krahenbuhl, C.:
Comparison of the anti-fertility and sex hormone activities of sex hormones and their derivates.
Acta Endocrinol. 47, 444-456 (1964).

39. DiZerega, G.S., Barber, D.L., Hodgen, G.D.:
Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression.
Fertil. Steril. 33, 649-653 (1980).

40. Dmowski, W.P.:
Endocrine properties and clinical application of Danazol.
Fertil. Steril. 31, 237-251 (1979).

41. Dmowski, W.P., Cohen, M.R.:
Treatment of endometriosis with an antigonadotropin, Danazol. A laparoscopic and histologic evaluation.
Obstet. Gynecol. 46, 147-154 (1975).

42. Dmowski, W.P., Scommegna, A.:
The rationale for treatment of endometriosis with Danazol.
In: Greenblatt, R.B. (ed.):
Recent advances in endometriosis. Proceedings of a symposium. Intern. Congr. Ser. 368, 87-99, Amsterdam, Excerpta Medica (1976).

43. Dmowski, W.P., Cohen, M.R.:
Antigonadotropin (Danazol) in the treatment of endometriosis. Evaluation of posttreatment fertility and three-year follow-up data.
Am. J. Obstet. Gynecol. 130, 41-47 (1978).

44. Dmowski, W.P., Scholer, H.F.L., Mahesh, V.B., Greenblatt, R.B.:
Danazol - a synthetic steroid derivative with interesting physiologic properties.
Fertil. Steril. 22, 9-18 (1971).

45. Drake, T.S., OBrien, W.F., Ramwell, P.W., Metz, S.A.:
Peritoneal fluid thromboxane B_2 and 6-keto-prostaglandin $F_1\alpha$ in endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 140, 401-404 (1981).

46. Duck, S.C., Katayama, K.P.:
Danazol may cause female pseudohermaphroditism.
Fertil. Steril. 35, 230-231 (1981).

47. Eldridge, J.C., Dmowski, W.P., Mahesh, V.B.:
Effects of castration of immature rats on serum FSH and LH, and of various steroid treatments after castration.
Biol. Reprod. 10, 438-446 (1974).

48. Eward, R.D.:
Cauterization of stages I and II endometriosis and the resulting pregnancy rate.
In: Phillips, J.M. (ed.):
Endoscopy in gynecology, p.276, California, Downey, (1978) American Association of Gynecologic Laparoscopists, zit. nach Sulewski, J.M. et al. (1980).

49. Ferin, J.:
Artificial induction of hypooestrogenic amenorrhoea with methylestrenolone, or with lynestrenol.
Acta endocr. 39, 47-67 (1962).

50. Fiehn, E., Fiehn, G.:
Endometriose behandlet med lynoestrenol.
Ugeskr. for laeger 129, 558 (1967), zit. nach Scherholz, K.P. (1971).

51. Franchimont, P., Cramilion, C.:
The effect of Danazol on anterior pituitary function.
Fertil. Steril. 28, 814-817 (1977).

52. Fraser, I.S., Thorburn, G.D.:
Effects of Danazol on pituitary gonadotropins in postmenopausal women.
Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. 18, 247-249 (1978).

53. Friedlander, R.L.:
The treatment of endometriosis with Danazol.
J. Reprod. Med. 10, 197-199 (1973).

54. Friedlander, R.L.:
Experiences with Danazol in therapy of endometriosis.
In: Greenblatt, R.B. (ed.):
Recent advances in endometriosis. Proceedings of a symposium. Intern. Congr. Ser. 368, 100-109, Amsterdam, Excerpta Medica (1976).

55. Friedman, S.:
Principles of hormonal therapy of endometriosis.
In: Marik, J.J. (ed.):
Endometriosis. Abstracts and proceedings of a symposium.
38-41, Amsterdam, Excerpta Medica (1977).

56. Garcia, C.R., David, S.S.:
Pelvic endometriosis: infertility and pelvic pain.
Am. J. Obstet. Gynecol. 129, 740-743 (1977).

57. Gebhard:
Pathologische Anatomie der weiblichen Sexualorgane,
zit. nach Meyer, R. in: Veit, J., Stoeckel, W.: Handbuch der Gynäkologie Bd. VI, Leipzig (1899), zit. nach Semm, K. (1979).

58. Goebel, R., Rjosk, H.K.:
Danazol. Ein neues synthetisches Antigonadotropin.
Behandlungsergebnisse bei Endometriose, Mastopathie
und langjähriger primärer Ehesterilität.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 38, 932-940 (1978).

59. Goodall, J.R.:
A study of endometriosis.
Philadelphia, Lippincott (1944), zit. nach Kindermann, G. (1972).

60. Grant, A.:
Additional sterility factors in endometriosis.
Fertil. Steril. 17, 514-519 (1966).

61. Gray, L.A.:
Endometriosis.
Clin. Obstet. Gynecol. 3, 472 (1960), zit. nach
Hammond, C.B. et al. (1976).

62. Green, T.H.:
Conservative surgical treatment of endometriosis.
Clin. Obstet. Gynecol. 9, 293-308 (1966).

63. Greenblatt, R.B., Gutierrez, M.:
Summation of the role of Danazol in therapy of endometriosis.
In: Greenblatt, R.B. (ed.):
Recent advances in endometriosis. Proceedings of a symposium. Intern. Congr. Ser. 368, 116-128, Amsterdam, Excerpta Medica (1976).

64. Greenblatt, R.B., Tzingounis, V.:
Danazol treatment of endometriosis: long-term follow-up.
Fertil. Steril. 32, 518-520 (1979).

65. Greenblatt, R.B., Borenstein, R., Hernandez-Ayup, S.:
Experiences with Danazol (an antigonadotropin) in the treatment of infertility.
Am. J. Obstet. Gynecol. 118, 783-787 (1974).

66. Greenblatt, R.B., Dmowski, W.P., Mahesh, V.B., Scholer, H.F.L.:
Clinical studies with an antigonadotropin-Danazol.
Fertil. Steril. 22, 102-112 (1971).

67. Guzick, D.S., Rock, J.A.:
Estimation of a model of cumulative pregnancy following infertility therapy.
Am. J. Obstet. Gynecol., in preparation, zit. nach Rock, J.A. et al. (1981).

68. Halban, J.:
Metastatic hysteroadenosis.
Wien. Klin. Wschr. 37, 1205-1206 (1924).

69. Hammond, C.B., Haney, A.F.:
Conservative treatment of endometriosis: 1978.
Fertil. Steril. 30, 497-509 (1978).

70. Hammond, C.B., Rock, J.A., Parker, R.T.:
Conservative treatment of endometriosis: the effects of limited surgery and hormonal pseudopregnancy.
Fertil. Steril. 27, 756-766 (1976).

71. Hanton, E.M., Malkasian, G.D., Dockerty, M.B., Pratt, J.H.:
Endometriosis associated with complete or partial obstruction of menstrual egress. Report of 7 cases.
Obstet. Gynecol. 28, 626-629 (1966).

72. Hanton, E.M., Malkasian, G.D., Dockerty, M.B., Pratt, J.H.:
Endometriosis in young women.
Am. J. Obstet. Gynecol. 98, 116-120 (1967).

73. Hawksworth, W.:
Endometriose.
New Zealand Med. J. 54, 334-345 (1955).

74. Helpap, B.:
Zur Behandlung der Endometriose mit Äthinylnortestosteronacetat.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23, 539-544 (1963).

75. Henriques, E.S.:
Long-term follow-up of endometriosis treated with Danazol.
American College of Obstetrics and Gynecology Annual Clinical Meeting, New York, April 1979, zit. nach Biberoglu, K.O. et al. (1981).

76. Hugentobler, R.:
Die Behandlung der Endometriose mit hochdosiertem Primolut-N ^{R}.
Inaugural Dissertation, Universität Zürich (1971).

77. Ingerslev, M.:
Experience with Danazol in severe and extensive endometriosis.
J. Int. Med. Res. (Suppl.3) 5, 81-85 (1977).

78. Ingersoll, F.M.:
Selection of medical or surgical treatment of endometriosis.
Clin. Obstet. Gynecol. 20, 849-864 (1977).

79. Iwanoff, N.F.:
Drüsiges cystenhaltiges Uterusfibrom, kompliziert durch Sarkom und Karzinom.
Mschr. Geburtsh. 7, 295 (1898), zit. nach Semm, K. (1979).

80. Javert, C.T.:
Observations on the pathology and spread of endometriosis based on the theory of benign metastasis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 62, 477- 487 (1951).

81. Javert, C.T.:
The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with note of coexisting vascular involvement.
Am. J. Obstet. Gynecol. 64, 780-802 (1952).

82. Kaiser, R.:
Über die progestative Wirkung von 19-Nortestosteronverbindungen bei oraler Verabreichung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 24-37 (1957).

83. Karnaky, K.J.:
The use of stilbestrol for endometriosis.
South. Med. J. 41, 1109 (1948), zit. nach Beck, K.J. et al. (1972).

84. Katayama, K.P., Manuel, M., Jones, H.W., Jones, G.S.:
Methyltestosterone treatment of infertility associated with pelvic endometriosis.
Fertil. Steril. 27, 83-86 (1976).

85. Kempers, R.D., Dockerty, M.B., Hunt, A.B., Symmonds, R.E.:
Significant postmenopausal endometriosis.
Surg. Gynec. Obstet. 111, 348-356 (1960).

86. Kepp, R., Staemmler, H.J.:
Lehrbuch der Gynäkologie, Stuttgart, Thieme (1977) 12. Auflage.

87. Kindermann, G.:
Endometriose, Wesen und Entstehung.
In: Käser, O., Friedberg, V., Ober, K.G., Thomsen, K., Zander, J.:
Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd.III, 753-762, Stuttgart, Thieme (1972).

88. Kistner, R.W.:
The use of newer progestins in the treatment of endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 75, 264-278 (1958).

89. Kistner, R.W.:
Infertility with endometriosis. A plan of therapy.
Fertil. Steril. 13, 237-245 (1962).

90. Kistner, R.W.:
The effects of new synthetic progestogens on endometriosis in the human female.
Fertil. Steril. 16, 61-80 (1965).

91. Kistner, R.W.:
Endometriosis and infertility.
In: Behrman, S.J., Kistner, R.W. (ed.):
Progress in infertility, 327-350, Boston, Little, Brown and Co. (1968) first edition.

92. Kistner, R.W.:
Management of endometriosis in the infertile patient.
Fertil. Steril. 26, 1151-1166 (1975).

93. Kistner, R.W.:
Endometriosis: hormonal and surgical treatment.
In: Marik, J.J. (ed.):
Endometriosis. Abstracts and proceedings of a symposium, 44-46, Amsterdam, Excerpta Medica (1977).

94. Kistner, R.W., Siegler, A.M., Behrman, S.J.:
Suggested classivication for endometriosis: relationship to infertility.
Fertil. Steril. 28, 1008-1010 (1977).

95. Kopera, H., Huix, F.J.:
Über die therapeutische Verwendbarkeit einiger Östrenole (3-Desoxo-19-nortestosteron-Verbindungen).
Ther. Gegenw. 102, 181-186 (1963).

96. Korte, W., Beck, K.J., Scherholz, K.P.:
Operative Behandlung der Endometriose und Langzeit-Therapie mit Lynestrenol.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 122-132 (1970).

97. Lauersen, N.H., Wilson, K.H.:
Evaluation of Danazol as an oral contraceptive.
Obstet. Gynecol. 50, 91-96 (1977).

98. Lauersen, N.H., Wilson, K.H., Birnbaum, S.:
Danazol: an antigonadotropic agent in the treatment of pelvic endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 123, 742-747 (1975).

99. Lax, H.:
Über die Behandlung der Endometriose mit Androgenen und Gestagenen.
Zbl. Gynäk. 83, 524-531 (1961).

100. Lebherz, T.B., Fobes, C.D.:
Management of endometriosis with nor-progesterone.
Am. J. Obstet. Gynecol. 81, 102-110 (1961).

101. MacDonald, P.C., Edman, C.D., Hemsell, D.L., Porter, J.C., Siiteri, P.K.:
Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer.
Am. J. Obstet. Gynecol. 130, 448-455 (1978).

102. Manson, A.J., Stonner, F.W., Neumann, H.C., Christiansen, R.G., Clarke, R.L., Ackermann, J.H., Page, D.F., Dean, J.W., Phillips, D.K., Potts, G.O., Arnold, A.P., Beyler, A.L., Clinton, R.O.:
Steroidal heterocycles. VIII. Androstain (2,3-d)-isoxazoles and related compounds.
J. Med. Chem. 6, 1-9 (1963).

103. Masson, J.C.:
Present conception of endometriosis and its treatment.
Trans. west. surg. Ass. 53, 35 (1945).

104. McArthur, J.W., Ulfelder, H.:
The effect of pregnancy upon endometriosis.
Obstet. Gynec. Surv. 20, 709 (1965), zit. nach Richter, K. et al. (1981).

105. McCoy, J.B., Bradford, W.Z.:
Surgical treatment of endometriosis with conservation of reproductive potential.
Am. J. Obstet. Gynecol. 87, 394-397 (1963).

106. Meigs, J.V.:
Endometriosis: etiological role of marriage, age and parity: conservative treatment.
Obstet. Gynec. 7, 46 (1953), zit. nach Richter, K. et al. (1981).

107. Mettler, L., Semm, K.:
Clinical and biochemical experiences with Danazol in the treatment of endometriosis in cases with female infertility.
Postgrad. Med. J. (Suppl.5) 55, 27-32 (1979).

108. Mettler, L., Semm, K.:
3-Stufen-Therapie der Endometriose.
Gynäkol. Prax. 4, 487-499 (1980).

109. Meyer, R.:
Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis serosaepithelialis und Adenomyometritis sarkomatosa.
Zbl. f. Gynäk. 43, 745-750 (1919).

110. Mitchell, G.W., Farber, M.:
Medical versus surgical management of endometriosis.
In: Reid, D.E., Christian, C.D. (ed.):
Controversy in obstetrics and gynecology, 631-636,
Philadelphia, Saunders (1974).

111. Moore, E.E., Harger, J.H., Rock, J.A., Archer, D.F.:
Management of pelvic endometriosis with low-dose Danazol.
Fertil. Steril. 36, 15-19 (1981).

112. Movers, F.:
Die Endometriose. Bücherei des Frauenarztes.
Stuttgart, Enke (1971).

113. Navratil, E., Reiffenstuhl, G.:
Geriatrische Gynäkologie.
In: Dobauer, Hittmair, Nissen, Schulz:
Handbuch der praktischen Geriatrie, Bd. III, Stuttgart,
Enke (1968), zit. nach Schmid, K.O. (1972).

114. Nevinny-Stickel, J.:
Die Bedeutung des Gestagen-Effektes auf das Endometrium für die Behandlung der Endometriose.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 689-690 (1962).

115. Noble, A.D., Letchworth, A.T.:
Medical treatment of endometriosis: a comparative trial.
Postgrad. Med. J. (Suppl.5) 55, 37-39 (1979).

116. Noble, A.D., Letchworth, A.T.:
Treatment of endometriosis: a study of medical management.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 87, 726-728 (1980).

117. Parsons, L.:
Conservative surgical management of external endometriosis.
Obstet. Gynecol. 32, 576-579 (1968).

118. Parsons, L., Sommers, S.C.:
Gynecology, 2nd end., 957-997, Philadelphia, Saunders (1978).

119. Pedroza, E., Vilchez-Martinez, J.A., Arimura, A., Schally, A.V.:
Danazol effects on gonadotropin basal levels and pituitary responsiveness to LH-RH in immature males.
Contraception 17, 61-69 (1978).

120. Peel, J. (chairman):
Discussion of papers presented in session III.
J. Int. Med. Res. (Suppl.3) 5, 92-95 (1977).

121. Peeters, F., van Roy, M., Oeyen, E.:
Ovulationsunterdrückung durch Progestagene.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 1306-1314 (1960).

122. Petersohn, L.:
Fertility in patients with ovarian endometriosis before and after treatment.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 49, 331-333 (1970).

123. Philipp, E., Huber, H.:
Die Entstehung der Endometriose, gleichzeitig ein Beitrag zur Pathologie des interstitiellen Tubenabschnittes.
Zbl. Gynäk. 63, 7-40 (1939).

124. Potts, G.O., Beyler, A.L., Schane, H.P.:
Pituitary gonadotropin inhibitory activity of Danazol.
Fertil. Steril. 25, 367-372 (1974).

125. Punnonen, R., Klemi, P.J., Nikkanen, V.:
Postmenopausal endometriosis.
Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. 11, 195-200 (1980).

126. Puolakka, J., Kauppila, A., Rönnberg, L.:
Results in the operative treatment of pelvic endometriosis.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 59, 429-431 (1980).

127. Rakoff, A.E.:
Side effects of Danazol therapy.
In: Greenblatt, R.B. (ed.):
Recent advances in endometriosis. Proceedings of a symposium. Intern. Congr. Ser. 368, 108-115, Amsterdam, Excerpta Medica (1976).

128. Rannevik, G.:
Hormonal, metabolic and clinical effects of Danazol in the treatment of endometriosis.
Postgrad. Med. J. (Suppl.5) 55, 14-20 (1979).

129. Ranney, B.:
Endometriosis. I. Conservative operations.
Am. J. Obstet. Gynecol. 107, 743-750 (1970).

130. Ranney, B.:
Endometriosis. III. Complete operations. Reasons, sequelae, treatment.
Am. J. Obstet. Gynecol. 109, 1137-1142 (1971).

131. Ranney, B.:
The prevention, inhibition, palliation and treatment of endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 123, 778-785 (1975).

132. Recklinghausen, F.v.:
Die Adenome und Cystadenome der Uterus- und Tubenwandung, 87, Berlin, Hirschwald (1896), zit. nach Semm, K. (1979).

133. Reifferscheid, W.:
Paradoxe Hormontherapie in der Gynäkologie.
Zbl. Gynäk. 65, 420-429 (1941).

134. Renaer, M.:
Endometriosis.
In: Renaer, M. (ed.):
Chronic pelvic pain in women, 77-89, Berlin, Springer (1981).

135. Richter, K.:
Die konservative Behandlung der Endometriose.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 24, 737-760 (1964).

136. Richter, K.:
Konservative Behandlung der Endometriosis externa.
Münch. Med. Wschr. 110, 1194-1197 (1968).

137. Richter, K.:
Die Bedeutung der mit Lynoestrenol (Orgametril) erzeugten hypoöstrogenen Amenorrhoe für die Therapie der Endometriosis externa.
Wien. Klin. Wschr. 80, 432-435 (1968).

138. Richter, K.:
Untersuchungen an 324 bis zu 17 Jahren beobachteten Patientinnen mit histologisch erwiesener Endometriosis externa. I. Frequenz und Altersverteilung, die Notwendigkeit einer klinischen Gruppierung sowie einer Charakterisierung der therapeutischen Tendenz.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 742-754 (1973).

139. Richter, K.:
Untersuchungen an 324 bis zu 17 Jahren beobachteten Patientinnen mit histologisch erwiesener Endometriosis externa. III. Therapie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34, 501-514 (1974).

140. Richter, K., Schmid-Tannwald, I., Terruhn, V.:
Endometriosis externa. 459 histologisch verifizierte Beobachtungen (1).
Gynäkol. Prax. 4, 689-695 (1980).

141. Richter, K., Schmid-Tannwald, I., Terruhn, V.:
Endometriosis externa. 459 histologisch verifizierte Beobachtungen (2).
Gynäkol. Prax. 5, 97-107 (1981).

142. Riva, H.L., Wilson, J.H., Kawasaki, D.M.:
Effect of norethynodrel on endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 82, 109-118 (1961).

143. Riva, H.L., Kawasaki, D.M., Messinger, A.J.:
Further experience with norethynodrel in treatment of endometriosis.
Obstet. Gynecol. 19, 111-117 (1961).

144. Rock, J.A., Guzick, D.S., Sengos, C., Schweditsch, M., Sapp, K.C., Jones, H.W.:
The conservative surgical treatment of endometriosis: evaluation of pregnancy success with respect to the extent of disease as categorized using contemporary classification systems.
Fertil. Steril. 35, 131-137 (1981).

145. Rönnberg, L., Ylöstalo, P., Järvinen, P.A.:
Effects of Danazol in the treatment of severe endometriosis.
Postgrad. Med. J. (Suppl.5) 55, 21-26 (1979).

146. Rogers, S.F., Warren, M.J.:
Infertility and endometriosis: conservative surgical approach.
Fertil. Steril. 19, 529-536 (1968).

147. v. Rokitansky, C.:
Über Uterusdrüsenneubildung im Uterus.
Z. k. k. Ges. Ärzte Wien 37, 577 (1860), zit. nach Kindermann, G. (1972).

148. Rosi, D., Neumann, H.C., Christiansen, R.G.:
Isolation, synthesis and biological activity of five metabolites of Danazol.
J. Med. Chem. 26, 349-352 (1977).

149. Roth, D.B.:
The frequency of spontaneous abortion.
Int. J. Fertil. 8, 431-434 (1963).

150. Sadigh, H., Naples, J.D., Batt, R.E.:
Conservative surgery for endometriosis in the infertile couple.
Obstet. Gynecol. 49, 562-566 (1977).

151. Sampson, J.A.:
Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type ("adenomyoma" of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.).
Arch. Surg. 3, 245 (1921).

152. Sandvoss, G.:
Zur Klinik der Endometriosis externa.
Inaugural-Dissertation, Universität Kiel (1970).

153. Schenken, R.S., Malinak, L.R.:
Reoperation after initial treatment of endometriosis with conservative surgery.
Am. J. Obstet. Gynecol. 131, 416-424 (1978).

154. Scherholz, K.P.:
Operation und langdauernde Lynoestrenol-Therapie bei Endometriose.
Inaugural-Dissertation, Universität Bonn (1971).

155. Schmid, K.O.:
Zum wechselnden morphologischen Erscheinungsbild der Endometriose. 2. Mitteilung. Mehrfache externe Endometrioserezidive nach lange Zeit zurückliegender Totalexstirpation des Uterus samt beiden Adnexen.
Arch. Gynäk. 212, 413-422 (1972).

156. Scott, J.Z., Kletzky, O.A., Brenner, P.F., Mishell,D.R.:
Comparison of the effects of contraceptive steroid formulations containing two doses of estrogen on pituitary function.
Fertil. Steril. 30, 141-145 (1978).

157. Scott, R.B., TE Linde, R.W.:
External endometriosis - the scourge of the private patient.
Ann. Surg. 131, 697-720 (1950).

158. Semm, K.:
Der Wandel in der Therapie der Endometriose.
In: Beller, F.K. (Hrsg.), unter Mitarbeit v. Schweppe, K.W.:
Fortschritte in der Geburtshilfe und Gynäkologie.
III. Internationales Münsteraner Gespräch über Fortschritte in der Geburtshilfe und Gynäkologie, 76-104, Karlsruhe, Braun (1979).

159. Semm, K.:
Diagnose und Therapie der Endometriosis genitalis.
Euromed 7, 450-454 (1981).

160. Senft, H.H., Schröder, F.A., Korte, W.:
Behandlung der Endometriose.
Fortschr. Med. 99, 475-478 (1981).

161. Shane, J.M., Kates, R., Barbieri, R.L., Todd, R.B., Davies, I.J.:
Pituitary gonadotropin responsiveness with Danazol.
Fertil. Steril. 29, 637-639 (1978).

162. Sheets, J.L., Symmonds, R.E., Banner, E.A.:
Conservative surgical management of endometriosis.
Obstet. Gynecol. 23, 625-628 (1964).

163. Snaith, L.:
Long-term progestogen therapy in endometriosis.
Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 69, 799-800 (1962).

164. Soiva, K., Castrén, O.:
The conservative treatment of endometriosis with lynestrenol.
Ann. Chir. Gynecol. Fenn. 52, 376-382 (1963).

165. Soiva, K., Castrén, O.:
Clinical observations on the effect of lynoestrenol on endometriosis and ovarian function.
Int. J. Fertil. 9, 253-255 (1964).

166. Spangler, D.B., Jones, G.S., Jones, H.W.:
Infertility due to endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 109, 850-855 (1971).

167. Spooner, J.B.:
Classification of side-effects to Danazol therapy.
J. Int. Med. Res. (Suppl.3) 5, 15-17 (1977).

168. Stelter, H.W.:
Entwicklung unserer Kenntnisse von der Endometriose.
Inaugural-Dissertation, Universität Bonn (1961).

169. Sturgis, S.H., Call, B.J.:
Endometriosis peritonei. Relation to functional activity.
J. Obstet. Gynecol. 68, 1421-1431 (1954).

170. Sulewski, J.M., Curcio, F.D., Bronitsky, C., Stenger, V.G.:
The treatment of endometriosis at laparoscopy for infertility.
Am. J. Obstet. Gynecol. 138, 128-132 (1980).

171. Symmonds, R.E.:
Surgical treatment of endometriosis.
North. Med. 64, 135 (1965), zit. nach Richter, K. et al. (1980).

172. Tamaya, T., Furuta, N., Motoyama, T., Boku, S., Ohono, Y., Okada, H.:
Mechanisms of antiprogestational action of synthetic steroids.
Acta Endocrinol. 88, 190-198 (1978).

173. Tamaya, T., Motoyama, T., Ohono, Y., Ide, N., Tsurusaki, T., Okada, H.:
Steroid receptor levels and histology of endometriosis and adenomyosis.
Fertil. Steril. 31, 396-400 (1979).

174. TE Linde, R.W., Scott, R.B.:
Experimental endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 60, 1147-1166 (1950).

175. Timonen, S., Johansson, C.J.:
Endometriosis treated with lynestrenol.
Ann. Chir. Gynecol. Fenn. 57, 144-147 (1968).

176. Turunen, A.:
Über die Prophylaxe der Endometriose mit besonderer Berücksichtigung ihrer konservativen Behandlung.
In: la prophylaxie en gynécologie et obstétrique, 500-505, Genf, Georg (1954).

177. Turunen, A., Timonen, S., Procope, B.J.:
On the aetiology of endometriosis.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 40, 206-222 (1961).

178. Van Zyl, J.A., Muller, M.A., Van Niekerk, W.A.:
Danazol in the treatment of endometriosis externa.
S. Afr. Med. J. 58, 591-598 (1980).

179. Vilchez-Martinez, J.A., Pedroza, E., Arimura, A., Schally, A.V.:
Effects of Danazol on gonadotropin secretion after ovariectomy in rats.
Contraception 17, 283-290 (1978).

180. Ward, G.D.:
Dosage aspects of Danazol therapy in endometriosis.
J. Int. Med. Res. (Suppl.3) 5, 75-78 (1977).

181. Ward, G.D.:
Dosage aspects of Danazol therapy in the treatment of endometriosis.
Postgrad. Med. J. (Suppl.5) 55, 7-9 (1979).

182. Whitehead, M.I., McQueen, J., Beard, R.J., Minardi, J., Campbell, S.:
The effects of cyclic estrogen therapy and sequential estrogen progesterone therapy on the endometrium of postmenopausal women.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 65, 91-101 (1977).

183. Wilkinson, E.J., Mattingly, R.F.:
Medical versus surgical management of endometriosis.
In: Reid, D.E., Christian, C.D. (ed.):
Controversy in obstetrics and gynecology, 650-659, Philadelphia, Saunders (1974).

184. Williams, B.F.P.:
Conservative treatment of endometriosis with progestin therapy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 83, 715-719 (1962).

185. Williams, B.F.P.:
Conservative management in endometriosis: follow-up observations of progestin therapy.
Obstet. Gynecol. 30, 76-82 (1967).

186. Williams, T.J., Pratt, J.H.:
Endometriosis in 1000 consecutive coeliotomies: incidence and management.
Am. J. Obstet. Gynecol. 129, 245-250 (1977).

187. Winthrop GmbH, Neu-Isenburg, Deutschland:
Winobanin R 100 mg, Winobanin R 200 mg.
Danazol. Gonadotropinhemmer zur Behandlung hormonell bedingter Krankheiten (1981).

188. Wood, G.P., Wu, C.H., Flickinger, G.L., Mikhail, G.:
Hormonal changes associated with Danazol therapy.
Obstet. Gynecol. 45, 302-304 (1975).

189. Young, M.D., Blackmore, W.P.:
The use of Danazol in the management of endometriosis.
J. Int. Med. Res. (Suppl.3) 5, 86-91 (1977).

190. Summary of basis for FDA approval of Danazol, NDA 17-557, Food and Drug Administration, United States Public Health Service, Department of Health, Education, and Welfare, 1975, zit. nach Barbieri, R.L. et al. (1981).

VII. K A S U I S T I S C H E R A N H A N G

Fall Nr. 1. Hinweis im Text siehe Seite 67f., 115.

28-jährige Patientin, Dauerschmerzen, Adnextumor einseits. Primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: Blauprobe beidseits durchgängig, Spermiogramm o.B.
Operation 1975: Ovarbefall einseits, mittelschwere Endometriose, Cystektomie einseits.
Konsekutiv Lynestrenol Ø 5 mg, unmittelbar Schmerzfreiheit.
Kontrolldauer nach Therapie 38 Monate, keine Schmerzen, kein Tumor. Gravidität 27 Monate nach Therapie, zum Termin per Vacuum entbunden.

Fall Nr. 2. Hinweis im Text siehe Seite 67f., 115.

25-jährige Patientin, cyclische Schmerzen, Adnextumor einseits. Primäre Sterilität, keine weitere Sterilitätsdiagnostik.
Operation 1975: Ovarbefall beidseits, schwere Endometriose, Cystektomie beidseits.
Konsekutiv Lynestrenol Ø 15 mg für 7 Monate, Schmerzfreiheit nach 2 Monaten.
Gewichtszunahme um 4 kg nach 7 Monaten.
Kontrolldauer nach Therapie 7 Monate, keine Schmerzen, kein Tumor. Gravide im ersten Zyklus nach Therapie, komplikationsfrei bis zum Ende der Beobachtungszeit.

Fall Nr. 3. Hinweis im Test siehe Seite 59, 60.

Vorgeschichte: 1971 Hysterektomie bei ausgedehnter Endometriosis interna et externa. Postoperativ Tumor Vaginalstumpf, Schmerzen. 1972 unter Gestagen-Östrogeneinnahme Beschwerdefreiheit, wegen Lungenembolie abgesetzt.
1975 Aufnahme einer 43-jährigen Patientin, cyclische Schmerzen, Tumor Vaginalstumpf. PE sicherte die Endometriose. Konsekutiv Lynestrenol für 28 Monate, Schmerzfreiheit nach

2 Monaten, Tumor jedoch unverändert.

Fall Nr. 4. Hinweis im Text siehe Seite 75, 76.

35-jährige Patientin, cyclische Schmerzen, pos. Palpationsbefund.
Operation 1975: Befall des Septum rectovaginale, leichte Endometriose, Laparoskopie mit PE.
Konsekutiv 41 Monate Pharmakotherapie mit wechselnden Medikamenten, zuletzt Norethisteronacetat, darunter Beschwerdefreiheit, jedoch weiter Palpationsbefund.
Nach 3 Monaten Einnahmepause Danazoleinnahme Ø 600 mg für 10 Monate, Tumor unverändert. Verkleinerung der Mammae und Neuauftreten von Hirsutismus nach 3 Monaten.
Relaparoskopie nach Danazoltherapie: teilweise Resorption, aber noch Endometrioseherde. Anschließend erneut Gestagentherapie.

Fall Nr. 5. Hinweis im Text siehe Seite 47, 96.

32-jährige Patientin, primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: Sims-Huhner-Test mehrfach negativ, Spermiogramm o.B.
Operation 1975: Ovarbefall rechts, mittelschwere Endometriose, Adnexektomie rechts.
Kontrolle postoperativ 50 Monate. Nach vier Jahren wegen Dauerschmerzen und Adnextumor links Reoperation: Ovarbefall links, mittelschwere Endometriose, Hysterektomie und Adnexektomie links.

Fall Nr. 6. Hinweis im Text siehe Seite 63, 117.

37-jährige Patientin, cyclische Schmerzen, primäre Sterilität. Sterilitätsdiagnostik: Basaltemperatur unauffällig, Hysterosalpingographie nach Therapie mit auffälligem rechtsseitigem Befund.
Operation 1976: Ovarbefall links, sowie Herde im Douglas und Excavatio vesicouterina, mittelschwere Endometriose.

Laparotomie mit organerhaltender Resektion von Endometriomen. Konsekutiv Lynestrenol Ø 15 mg für 5 Monate, darunter Schmerzfreiheit. Zwischenblutung nach 2 Monaten, nach Dosiserhöhung keine Blutung mehr. Neuauftreten von Akne und Gewichtszunahme um 2-3 kg nach 5 Monaten.
Kontrolldauer nach Therapie 45 Monate: keine Schmerzen, Auftreten eines Adnextumors rechts 25 Monate nach Therapie, nach weiteren 4 Monaten Hysterektomie, Adnexektomie rechts, Salpingektomie links bei rechtsseitigem Ovarbefall.

Fall Nr. 7. Hinweis im Text siehe Seite 67f., 115.

Vorgeschichte: 1975 wegen cyclischer Schmerzen und Adnextumor einseits Cystenpunktion ohne histologischen Endometriosenachweis, danach beschwerdefrei.
1976 Aufnahme und Operation einer 25-jährigen Patientin mit Rezidivtumor an gleicher Stelle, Ovarbefall, mittelschwere Endometriose, Ovarektomie einseits.
Konsekutiv Lynestrenol Ø 10 mg für 9 Monate. Zwischenblutung nach 2 Monaten, Neuauftreten von Oedemen nach 3 Monaten, Gewichtszunahme.
Kontrolldauer nach Therapie 41 Monate, keine Schmerzen, kein Tumor. Konzeption 2 Monate nach Therapie, Entwicklung mittels Forceps.

Fall Nr. 8. Hinweis im Text siehe Seite 40f., 93.

Vorgeschichte: 1974 Hysterektomie wegen Uterus myomatosus.
49-jährige Patientin, Schmerzen, Adnextumor links.
Operation 1976: Befall von Tube und Ovar links, mittelschwere Endometriose, Adnexektomie links.
Nach 23 Monaten wegen rezidivierender Beschwerden Reoperation, Befall des rechten Ovars, Adnexektomie rechts.

Fall Nr. 9. Hinweis im Text siehe Seite 47, 96.

21-jährige Patientin, Nullipara, Schmerzen, Adnextumor einseits.
Operation 1976: Ovarbefall einseits, mittelschwere Endometriose, Ovarektomie einseits.
Wegen rezidivierender Dauerschmerzen nach 16 Monaten Laparoskopie mit PE, kontralateraler Ovarbefall und Herd im Douglas, leichte Endometriose.
Konsekutive Norethisteronacetateinnahme führte nach 2 Monaten zur Schmerzfreiheit, dann Therapieabbruch durch die Patientin.
Konzeption nach weiteren 12 Monaten.

Fall Nr. 10. Hinweis im Text siehe Seite 59, 79.

Vorgeschichte: 6-monatige Gestagentherapie wegen laparoskopisch gesicherter Douglasendometriose.
Wegen therapieresistenter Beschwerden und Douglastumor 1977 Relaparoskopie mit PE bei einer 25-jährigen Patientin, einseitiger Befall des Ligamentum sacrouterinum, leichte Endometriose. Da Kinderwunsch, zunächst keine Pharmakotherapie.
Wegen Dysmenorrhoe 26 Monate nach der zweiten Operation Danazoleinnahme Ø 600 mg für 4 Monate, darunter Schmerzlinderung, aber noch Restbeschwerden, sowie Verkleinerung des Tumors.
Unter der Therapie mehrfach Zwischenblutungen, Verschlechterung eines bestehenden Hirsutismus nach 1 Monat, Verkleinerung der Mammae, Verschlechterung von Akne, Gewichtszunahme um 6 kg, Hypertrophie der Schultermuskulatur nach 4 Monaten führte zum Therapieabbruch.
Anschließend Norethisteronacetat Ø 15-20 mg für 6 Monate, darunter Auflösung des Tumors, aber noch Restbeschwerden.

Fall Nr. 11. Hinweis im Text siehe Seite 59f.

26-jährige Patientin, Dauerschmerzen, Adnextumor einseits.
Primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: zunächst mono-

phasische Basaltemperatur unter pharmakotherapeutischer Stimulation unauffällig, weiter o.B.: Sims-Huhner-Test, HSG, Blauprobe bei Relaparoskopie, Spermiogramm.
Operation 1977: Ovarbefall beidseits, einseits mit adhärentem Omentum majus, schwere Endometriose, Cystektomie beidseits und Resektion Netzanteil.
Konsekutiv Norethisteronacetat Ø 20 mg für 10 Monate, Schmerzfreiheit nach 2 Monaten.
Gewichtszunahme um 10,5 kg nach 10 Monaten, vorbestehender Hirsutismus unverändert.
7 Monate nach Therapieabschluß Relaparoskopie: komplette Resorption, keine Adhäsionen.
Kontrolldauer nach Therapie 25 Monate, keine Schmerzen, kein Tumor.

Fall Nr. 12. Hinweis im Text siehe Seite 51, 102.

31-jährige Patientin, Dauerschmerzen, Adnextumor einseits, Nullipara. Operation 1977: Ovarbefall einseits, mittelschwere Endometriose, Laparotomie mit organerhaltender Resektion von Endometriomen.
Kontrolldauer nach Therapie 17 Monate, keine Schmerzen, kein Tumor. Konzeption 4 Monate postoperativ, Entbindung zum Termin per Vacuum.

Fall Nr. 13. Hinweis im Text siehe Seite 47, 96.

21-jährige Patientin, cyclische Schmerzen, Adnextumor einseits.
Operation 1977: Ovarbefall einseits, mittelschwere Endometriose, Cystektomie einseits, anschließend beschwerdefrei.
Laparoskopie nach 9 Monaten wegen suspekten Palpationsbefundes: Disseminierte Endometriose der Uterusligamente und des pelvinen Peritoneums.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 600 mg für 9 Monate. Gewichtszunahme um 5 kg nach 6 Monaten.

Fall Nr. 14. Hinweis im Text siehe Seite 59f., 63.

24-jährige Patientin, Dauerschmerzen.
Operation 1978: Herde im Douglas'schen Raum, leichte Endometriose, Laparoskopie mit PE und Koagulation.
Konsekutiv Norethisteronacetat Ø 15-20 mg, für 11 Monate, Schmerzfreiheit nach 2 Monaten. Gewichtszunahme um 2-3 kg nach 11 Monaten. Bei Therapieende Relaparoskopie: komplette Resorption, keine Adhäsionen.
Kontrolldauer nach Therapie 18 Monate, Dysmenorrhoe.

Fall Nr. 15. Hinweis im Text siehe Seite 59, 60, 62, 75, 76.

25-jährige Patientin, Dauerschmerzen, Douglastumor.
Primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: Corpus-Luteum-Insuffizienz, Sims-Huhner-Test unauffällig.
Diagnostische Laparoskopie 1978: Herde im Douglas und auf Blasenperitoneum, leichte Endometriose.
Konsekutiv Norethisteronacetat Ø 20 mg für 4 Monate, darunter keine Veränderung von Schmerz und Tumor. Gewichtszunahme um 10 kg und Oedeme bei vorbestehender Oedemneigung nach 4 Monaten. Therapieabbruch.
Danazol Ø 600 mg für 14 Monate, Beschwerdebesserung, Verkleinerung des Tumors. Zwischenblutung bei Therapiebeginn, Gewichtszunahme um 6 kg gegenüber Ausgangsgewicht nach 11 Monaten. Da nach Danazoleinnahme noch positiver Palpationsbefund, Versuch der Gravidität, bei Unmöglichkeit Reoperation geplant.
Kontrolldauer nach Therapie 10 Monate, keine Schmerzen, keine Konzeption.

Fall Nr. 16. Hinweis im Text siehe Seite 82, 87, 145.

27-jährige Patientin, Adnextumor einseits, kam mit peritonealer Reizung aufgrund rupturierter Endometriosecyste zur Aufnahme. Nullipara, Corpus-Luteum-Insuffizienz, Sims-Huhner-Test unauffällig.

Operation 1978: Ovarbefall beidseits, schwere Endometriose, Ovarektomie rechts, Cystektomie links.
Konsekutiv Danazol Ø 800 mg für 10 Monate, Schmerzfreiheit nach 1 Monat. Zweimal Blutungen zu Therapiebeginn, Neuauftreten von Akne nach 3 Monaten, Gewichtszunahme um 4 kg und Verkleinerung der Mammae nach 7 Monaten, Stimmvertiefung nach 10 Monaten.
Kontrolldauer nach Therapie 26 Monate, mäßige cyclische Schmerzen, kein Tumor. Konzeption 8 Monate nach Therapie, Abortus imminens in der 11. SSW, Spontanpartus zum Termin.

Fall Nr. 17. Hinweis im Text siehe Seite 75, 82.

28-jährige Patientin, cyclische Schmerzen, Adnextumor einseits. Primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: Blauprobe bei Relaparoskopie beidseits durchgängig.
Operation 1978: Ovarbefall beidseits, schwere Endometriose, Cystektomie beidseits.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 600 mg für 8 Monate, darunter beschwerdefrei. Relaparoskopie bei Therapieende: komplette Resorption, aber Adhäsionen.
Kontrolldauer nach Therapie 1 Monat, Dysmenorrhoe, aber geringer als praeoperativ.

Fall Nr. 18. Hinweis im Text siehe Seite 59, 60.

38-jährige Patientin, Dauerschmerzen, wenige Monate zuvor Tubensterilisation.
1978 diagnostische Laparoskopie: Herde beider Tuben, sowie im Douglas, leichte Endometriose.
Konsekutiv Norethisteronacetat Ø 20 mg für 5 Monate, darunter keine Beschwerdebesserung.
2 Monate nach Therapie Reoperation: Herde beider Tuben, operative Kastration.

Fall Nr. 19. Hinweis im Text siehe Seite 75, 76.

28-jährige Patientin, cyclische Schmerzen, Adnextumor einseits. Kinderwunsch bei Abort 10 Monate praeoperativ, Sims-Huhner-Test positiv, Blauprobe bei Relaparoskopie einseits undurchlässig.
Operation 1979: Ovarbefall beidseits, schwere Endometriose, Cystektomie beidseits.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 600 mg für 10 Monate, währenddessen auswärts in Kontrolle. Relaparoskopie 3 Monate nach Therapieende: Herde im Douglas'schen Raum.
Kontrolldauer nach Therapie 6 Monate, Versuch der Konzeption, bei Unmöglichkeit erneute Danazolgabe geplant.

Fall Nr. 20. Hinweis im Text siehe Seite 75, 82.

38-jährige Patientin, cyclische Schmerzen, Douglastumor.
Operation 1979: Befall beider Ovarien und des Douglas, mittelschwere Endometriose, Hysterektomie und Ovarektomie einseits.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø ca. 500 mg für 6 Monate, darunter Verschwinden des Douglastumors und Beschwerdefreiheit.
6 Monate nach Therapie Äußerung zunehmender Dauerschmerzen, Tumor über Vaginalstumpf. Deshalb 7 Monate nach Therapie Relaparotomie: Befall des verbliebenen Ovars, Adnexektomie.

Fall Nr. 21. Hinweis im Text siehe Seite 79.

30-jährige Patientin, Dauerschmerzen.
Operation 1979: Herde auf den Uterusligamenten, leichte Endometriose, Laparoskopie mit PE und Koagulation.
Konsekutiv Danazol Ø ca. 700 mg für 1 Monat, Beschwerden wurden darunter eher zunehmend beschrieben. Zwischenblutung im ersten Einnahmemonat, Absetzen der Medikation nach Hautreaktion bei bekannter Allergieneigung.
Anschließend Norethisteronacetat Ø 20 mg für 10 Monate, darunter Beschwerdebesserung. Gewichtszunahme um 2,5 kg nach

3 Monaten, Kopfschmerzen und Übelkeit nach 9 Monaten.

Fall Nr. 22. Hinweis im Text siehe Seite 79.

29-jährige Patientin, Dauerschmerzen, Adnextumor einseits.
Operation 1979: Ovarbefall beidseits, mittelschwere Endometriose, Adnexektomie einseits, Resektion von Herden.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 600 mg für 1 Monat. Absetzen der Medikation nach Hautreaktion bei bekannter Allergieneigung und Auftreten von Haarausfall.
Anschließend Gestagentherapie, mindestens 9 Monate, darunter Beschwerdefreiheit.

Fall Nr. 23. Hinweis im Text siehe Seite 79.

43-jährige Patientin, Dauerschmerzen.
Operation 1979: Herde auf den Uterusligamenten, leichte Endometriose, Laparoskopie mit PE und Koagulation.
Konsekutiv Danazol Ø 600 mg für 5 Monate, unmittelbar Beschwerdefreiheit. Zwischenblutung nach 3 Monaten, Verkleinerung der Mammae nach 3 Monaten, Gewichtszunahme um 10 kg und Stimmvertiefung nach 5 Monaten. Wegen dieser Nebenwirkungen Therapieabbruch nach 5 Monaten.
Anschließend Norethisteronacetat Ø 15-20 mg für 4 Monate, darunter weiter Beschwerdefreiheit. Eine Zwischenblutung nach 4 Monaten, Rückbildung der Stimmveränderung, partielle Gewichtsreduktion.
Kontrolldauer nach Therapie 3 Monate, keine Schmerzen, kein Tumor.

Fall Nr. 24. Hinweis im Text siehe Seite 79.

31-jährige Patientin, beschwerdefrei, Tumor im Douglas und vom hinteren Scheidengewölbe aus zu tasten.
Primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: Basaltemperatur praeoperativ unauffällig, später Hinweis auf CLI, Sims-Huh-

ner-Test unauffällig, HSG zeigte außer Cervixstenose (raumfordernde Endometriose?) keinen pathologischen Befund, Blauprobe beidseits durchgängig, Spermiogramm o.B.
1977 diagnostische Laparoskopie: Herde im Douglas, leichte Endometriose.
15 Monate postoperativ Einleitung einer Danazoltherapie Ø 800 mg für 6 Monate, darunter Verkleinerung des Tastbefundes, der aber weiterhin nachweisbar blieb.
Mehrfach Schmierblutungen, wobei eine Abbruchblutung herbeigeführt wurde. Neuauftreten von Akne und Gewichtszunahme um 6 kg nach 2 Monaten, Verschlechterung von bestehendem Hirsutismus nach 3 Monaten, Vertiefung der Stimmlage nach 5 Monaten, Auftreten von Seborrhoe nach 6 Monaten. Wegen dieser Nebenwirkungen Therapieabbruch nach 6 Monaten.
Anschließend Norethisteronacetat Ø 15 mg für 3 Monate, darunter Tumor weiterhin tastbar. Absetzen der Gestagentherapie wegen zunächst unzureichender Rückbildung der Danazolnebenwirkungen (Stimmvertiefung, Akne).
Darauf Relaparoskopie: Koagulation eines Herdes im linken Sacrouterinligament, Excision eines Herdes im hinteren Scheidengewölbe.
Kontrolldauer weitere 16 Monate: kein Tumor, aber Schmerzen wurden geklagt.

Fall Nr. 25. Hinweis im Text siehe Seite 75.

Vorgeschichte: 1976 führten Schmerzen zur Ovarektomie rechts bei Endometriosebefall. Anschließend beschwerdefrei, jedoch Entwicklung eines Adnextumors links, deshalb 1979 Aufnahme der 32-jährigen Patientin. Sekundäre Sterilität, einzige Konzeption führte 1977 zum Abort, Sterilitätsdiagnostik: Basaltemperatur unter Pharmakotherapie unauffällig, Sims-Huhner-Test grenzwertig, Kurzrock-Miller einmal negativ, dito einmal nach andrologischer Therapie und Expositionsprophylaxe, Fertilität des Partners zweifelhaft, Blauprobe bei Operation 1979 und Relaparoskopie 1980 beidseits durchgängig.

Laparoskopie mit PE 1979: Ovarbefall links, mittelschwere Endometriose.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 800 mg für 10 Monate, mehrfach Zwischenblutungen, zweimal Herbeiführen einer Abbruchblutung erforderlich. Gewichtszunahme um 6 kg, Neuauftreten von Akne und Seborrhoe nach 6 Monaten.
Bei Therapieabschluß Relaparoskopie: komplette Resorption der Endometriose, aber Adhäsionen und Hämosiderinablagerungen.
Kontrolldauer nach Therapie 16 Monate, keine Beschwerden, kein Tumor.

Fall Nr. 26. Hinweis im Text siehe Seite 75.

Vorgeschichte: 1970 Cystektomie bei Endometriosebefall des linken Ovars.
37-jährige Patientin, beschwerdefrei, Adnextumor links.
Primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: Sims-Huhner-Test unauffällig, HSG 1971 unauffällig, Blauprobe rechts sicher, links fraglich durchgängig, Spermiogramm o.B.
Laparoskopie mit PE 1979: Uneinsehbarer Konglomerattumor links, disseminierte Herde im Ligamentum rotundum links, Ovar rechts, Unterushinterwand und Douglas, leichte Endometriose.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 600 mg für 10 Monate, Verschwinden des Adnextumors links innerhalb von 6 Monaten. Zwischenblutung im ersten Einnahmemonat, Neuauftreten von Akne nach 5 Monaten, Gewichtszunahme um 9 kg nach 10 Monaten.
Bei Therapieabschluß Relaparoskopie: komplette Resorption, aber Adhäsionen.

Fall Nr. 27. Hinweis im Text siehe Seite 79.

30-jährige Patientin, beschwerdefrei, primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: BT unauffällig, Sims-Huhner-Test positiv, Blauprobe beidseits durchgängig.

Operation 1979: Befall des pelvinen Peritoneums und der Uterusligamente, leichte Endometriose, Laparoskopie mit PE und Koagulation.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 600 mg für 1 Monat, wegen Oedemen abgesetzt. Anschließend Norethisteronacetat.

Fall Nr. 28. Hinweis im Text siehe Seite 79.

Vorgeschichte: Seit Jahren Dysmenorrhoe, auch unter kontinuierlicher Gestagen-Östrogentherapie keine wesentliche Besserung.
Aufnahme einer 31-jährigen Patientin wegen cyclischer Schmerzen. Laparoskopie mit PE 1979: Herd auf einem Sacrouterinligament, leichte Endometriose.
Konsekutiv Danazoltherapie Ø 600 mg für 1 Monat, darunter beschwerdefrei. Abbruch wegen Oedemen, Haarausfall, Juckreiz, Heißhunger.
Anschließende Norethisteronacetatgabe wurde ebenfalls nicht toleriert, wieder cyclische Schmerzen, deshalb nach 1 Monat Absetzen jeglicher Medikation.

Fall Nr. 29. Hinweis im Text siehe Seite 51, 102.

35-jährige Patientin, Dauerschmerzen, einzige Gravidität 1969 ausgetragen.
1979 Laparoskopie mit PE bei geringem Befall eines Sacrouterinligamentes, leichte Endometriose.
Kontrolldauer postoperativ 8 Monate, Beschwerdebesserung. Gravidität nach 6 Monaten, die die Patientin unterbrechen ließ.

Fall Nr. 30. Hinweis im Text siehe Seite 59f., 79.

24-jährige Patientin, Dauerschmerzen, Adnextumor links.
Operation 1979: Befall der linken Tube, leichte Endometriose, Salpingektomie links.

Konsekutiv Danazoltherapie Ø 700 mg für 2 Monate, darunter beschwerdefrei. Zwischenblutung im ersten Einnahmemonat, wegen Auftreten von Schwindel auswärts abgesetzt und auf das preiswertere Norethisteronacetat umgestellt. Dieses 7 Monate eingenommen, weiter beschwerdefrei.
2 Monate nach Therapieende Relaparoskopie: keine Endometriose, links Adhäsionen, rechts Blauprobe durchgängig, keine Schmerzen.

Fall Nr. 31. Hinweis im Text siehe Seite 75.

26-jährige Patientin, Dauerschmerzen, primäre Sterilität, Sterilitätsdiagnostik: Hinweis auf CLI, Sims-Huhner-Test mehrfach negativ, Fertilität des Partners vermutlich zweifelhaft, Blauprobe bei Operation und Relaparoskopie beidseits durchgängig.
Laparoskopie mit PE 1980: Herde in der Excavatio vesicouterina, leichte Endometriose.
Konsekutiv Danazoltherapie, auswärts kontrolliert, Ø 300 mg für 9 Monate, darunter beschwerdefrei. Gewichtszunahme um 5 kg nach 9 Monaten.
Relaparoskopie bei Therapieende: keine Endometriose, keine Adhäsionen.
Kontrolldauer nach Therapie 11 Monate, keine Schmerzen.

L E B E N S L A U F

Am 7. Mai 1953 wurde ich, Thomas Gottorf, als Sohn des Rudolf Gottorf und der Eva-Maria Gottorf, geborene Biege, in Kiel geboren. Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Grundschule, anschließend das Alte Gymnasium in Oldenburg (Oldb). 1969 wechselte ich auf das Keplergymnasium in Tübingen, wo ich am 14. Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1972/73 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für Psychologie. Nach Zuteilung eines Studienplatzes begann ich im Sommersemester 1973 das Studium der Humanmedizin in Tübingen. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich am 25. August 1975. Das Praktische Jahr absolvierte ich 1979/80 am Kreiskrankenhaus Reutlingen auf der Chirurgischen, Inneren und Pädiatrischen Abteilung. Die Ärztliche Prüfung legte ich am 25. April 1980 ab. Seit dem 1. März 1981 bin ich als Stabsarzt am Bundeswehrkrankenhaus Wildbad tätig, wo ich je ein Jahr Weiterbildung in der Chirurgie und der Inneren Medizin ableiste.